

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 July 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/057200 A2

(51) International Patent Classification⁷: **C07C**
(21) International Application Number: **PCT/US01/41716**
(22) International Filing Date: **14 August 2001 (14.08.2001)**
(25) Filing Language: **English**
(26) Publication Language: **English**
(30) Priority Data:
60/225,434 15 August 2000 (15.08.2000) US
Not furnished 14 August 2001 (14.08.2001) US
(71) Applicant: **BIOFORCE LABORATORY, INC.**
[US/US]; 2901 South Loop Drive, Ames, IA 50010 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: **HENDERSON, Eric**; 2807 Torrey Pines Road, Ames, IA 50014 (US). **MOSHER, Curtis**; 601 Garden Road, Ames, IA 50010 (US).

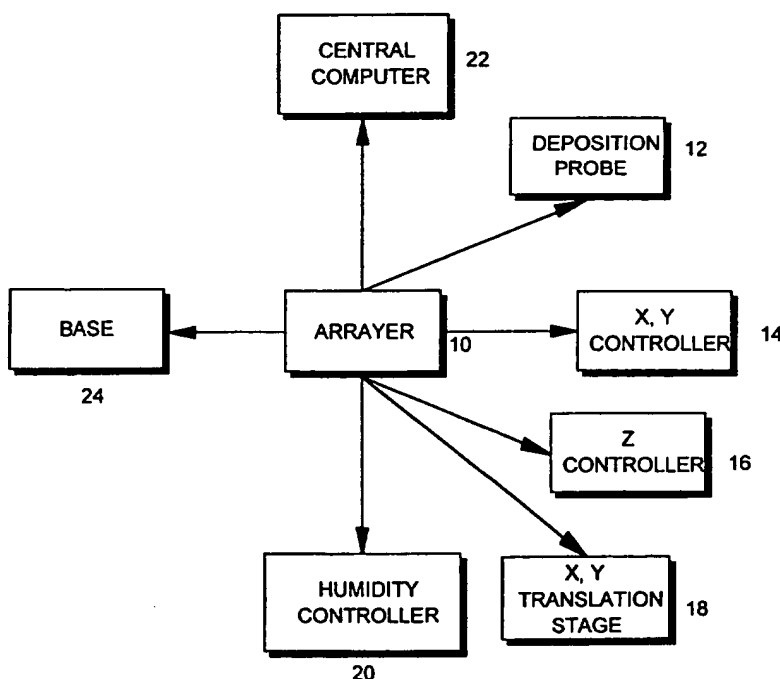
Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(74) Agents: **MARKS, Scott, A. et al.**; Dorsey & Whitney LLP, Pillsbury Center South, 220 South Sixth Street, Minneapolis, MN 55402-1498 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **NANOSCALE MOLECULAR ARRAYER**



(57) Abstract: The present invention is a dedicated apparatus for the formation of array that includes one or more deposition domains comprised of one or more deposition materials. The present invention may include an X, Y controller, an X, Y translation stage, a loading substrate, a deposition substrate, a Z controller, and a deposition probe. A computer controls all of the relative positions of each of the components. Furthermore, the present invention utilizes a humidity control system to create a capillary bridge between the probe and the substrate for transferring the deposition material between the loading substrate, the deposition probe, and the deposition substrate.

WO 02/057200 A2

TITLE: NANOSCALE MOLECULAR ARRAYER**PRIORITY**

This application claims benefit from prior Provisional Application Serial No. 60/225,434, filed August 15, 2000.

FIELD

This invention relates to the generation of solid state molecular arrays. More specifically, this invention relates to a dedicated apparatus for the creation of molecular arrays in a high throughput format with domain sizes as small or smaller than 1 micron in size.

BACKGROUND

Measuring the binding affinity between materials, molecules, and cells is key to a broad spectrum of industries, including material development, semiconductor production, bioanalytical assays, biomedical diagnostics, and drug discovery. With the emergence of solid state array-based bioanalytical and genetic diagnostic instruments and related equipment, new methods for cost effective screening of a large number of reactions in a miniaturized solid state form have become increasingly desirable. The favored approach to date is to monitor changes in optical properties, usually fluorescence, when a known, fluorescently labeled molecule interacts with a known molecular species at a specific address in a molecular array. These apparatuses and methods, however, often impose stereochemical constraints by the addition of reporter systems to the molecules used to interrogate the molecular array. Thus, label free, direct interrogation of molecular binding events using a micromechanical reporter is of obvious utility. More sophisticated and robust instrumentation for the creation of these molecular arrays is therefore desirable.

One method for the direct detection of molecular interaction events is the scanning probe microscope. One type of scanning probe microscope is the atomic force microscope ("AFM"). In the AFM, a sharp tip is situated at the end of a flexible cantilever and scanned over a sample surface. While scanning, the cantilever is deflected by the net sum of the attractive and repulsive forces between the tip and sample. If the spring constant of the cantilever is known, the net interaction force can be accurately determined from the deflection of the cantilever. The deflection of the cantilever is usually measured by the reflection of a focused laser beam from the back of the cantilever onto a split photodiode, constituting an "optical lever" or "beam deflection" mechanism. Other methods for the detection of cantilever deflection include interferometry and piezoelectric strain gauges.

The first AFMs recorded only the vertical displacements of the cantilever. More recent methods involve resonating the tip and allowing only transient contact, or in some cases no contact at all, between it and the sample. Plots of tip displacement or resonance changes as it traverses a sample surface are used to generate topographic images. Such images have revealed the three dimensional structure of a wide variety of sample types including material, chemical, and biological specimens. Some examples of the latter include DNA, proteins, chromatin, chromosomes, ion channels, and even living cells.

In addition to its imaging capabilities, the AFM can make extremely fine force measurements. The AFM can directly sense and measure forces in the microNewton (10^{-6}) to picoNewton (10^{-12}) range. Thus, the AFM can measure forces between molecular pairs, and even within single molecules. Moreover, the AFM can measure a wide variety of other forces and phenomena, such as magnetic fields, thermal gradients and viscoelasticity. This ability can be exploited to map force fields on a sample surface, and reveal with high resolution the location and magnitude of these fields, as in, for example, localizing complexes

of interest located on a specific surface. To make molecular force measurements, the AFM probe may be functionalized with a molecule of interest.

Construction of molecular arrays on a solid support for use in an AFM is typically carried out by processes that can be divided into two general classes: *in situ* and *ex situ*, the latter including a mechanical deposition step to actually place the sample on the deposition surface. *In situ* synthesis methods and apparatuses may involve photochemical synthesis of nucleic acid or short peptides to define the spatial addresses on a silicon or a glass surface. These methods may be limited by the wavelength of light used for masking and the synthetic procedure. Furthermore, this procedure may also be limited by cost. A need therefore exists for a dedicated apparatus for the creation of molecular arrays that may create the array in a quick and efficient manner.

An example of an *ex situ* method followed by the mechanical deposition on the surface may be illustrated by the "dip pen" method. The sample material is prepared in advance and then the dip pen is used to place the sample on the deposition surface. It has been shown that a dip-pen method may be used to draw a submicron molecular line or spot using an alkanethiolate monolayer utilizing a standard AFM to control the dip pen. Other prior art instruments may utilize a pin tool which is dipped in a solution containing the sample material. The pin tool then has a drop of solution on it, which is then placed on the deposition surface. This method, however, does not allow the creation of extremely small deposition domains. Up until this time, AFMs have been utilized for drawing sub-micron molecular lines or creating the molecular spots. AFMs, however, are not optimal for creating arrays because they lack features, such as a sub-micron precision sample stage under computer control, precise optical access for sample registration, and unencumbered access to the software code used to control the tip motion. Furthermore, commercial AFM configurations are not amenable to the rapid deposition of large numbers of different

molecular species. Finally, AFMs are designed for multiple tasks, not as a dedicated sample deposition instrument, and are therefore more expensive than is required for a dedicated arrayer. Still other features may also be desirable in a dedicated deposition instrument and not included with an AFM. A need therefore exists for an instrument that is dedicated to the creation of arrays comprised of deposition domains.

A need exists for a commercially practical deposition instrument that can be utilized to create a molecular deposition array that includes sub-micron deposition domains. This instrument may incorporate precise optical features for sample registration and may be controlled utilizing a computer control so that user defined array patterns and sizes may be created. It may be particularly advantageous if this instrument can operate autonomously in a high throughput format.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

Figure 1 is a block figure representing the various components of the one embodiment of the present invention.

Figure 2 is a front view of the instrument of one embodiment of the present invention.

Figure 3a is a perspective view of the X, Y controller of one embodiment of the present invention.

Figure 3b is a perspective view of the X, Y translation stage of one embodiment of the present invention.

Figure 4 is a perspective view of the deposition probe of one embodiment of the present invention.

Figure 5 is a block diagram showing the components of the humidity controller of the present invention.

SUMMARY

An apparatus for creating molecular arrays comprising a base, a Z controller operably connected to the base wherein the Z controller is selectively positionable along a Z axis, a deposition probe removably and operably connected to the Z controller so that the deposition probe is selectively positionable along the Z axis by the Z controller, an X, Y controller operably connected to the base wherein the X, Y controller is selectively positionable along an X axis and a Y axis, the X, Y controller further comprising a deposition substrate operably attached thereto and wherein the movement of the X, Y controller moves the deposition substrate between a first position and a second position, the second position being operably positioned relative to the deposition probe, and an X, Y translation stage operably connected to the base wherein the X, Y translation stage is selectively positionable along an X axis and a Y axis, the X, Y translation stage further comprising a loading substrate operably attached thereto and wherein the movement of the X, Y translation stage moves the loading substrate between a first position and a second position, the second position being operably located relative to the deposition probe and the first position being in a position accessible by the user.

A method for creating a deposition domain comprising (a) obtaining a loading substrate, the loading substrate further including a deposition material, (b) loading the deposition material onto a deposition probe, and (c) creating a deposition domain on a deposition substrate by transferring a desired amount of the deposition material from the deposition probe to the deposition substrate.

An apparatus for creating an array comprising, a Z controller, a deposition probe operably attached to the Z controller, the deposition probe further comprising a tip, an X, Y controller operably attached to the Z controller, the X, Y controller selectively movable between a first position and a second position, and a deposition substrate operably affixed to the X, Y controller wherein when the X, Y controller moves the deposition substrate to the second position the deposition substrate is operably positioned relative to the deposition probe.

The present invention is a dedicated instrument for the creation of molecular arrays comprising deposition domains as small or smaller than 1 micron. Utilizing the present invention arrayer may limit the use of expensive reagents and test materials and may further help to conserve space in large scale combinatorial chemistry labs. Finally, the present invention may permit the testing of a large number of samples in a high throughput format because of the ease of making custom designed arrays with a variety of deposition materials placed thereon.

The present invention apparatus utilizes a deposition technique in which the sample is transiently hydrated to form a capillary bridge. The capillary bridge may transport the deposition material from the loading substrate, to the deposition probe, and from the deposition probe to the deposition substrate, to create a deposition domain. One or more deposition domains make up the array. The capillary bridge deposition technique utilized by the present invention apparatus is further described herein, and is also described in detail in co-pending U.S. Application 09/574,519, which is herein incorporated by reference for all that it teaches.

DETAILED DESCRIPTION

The specification describes an arrayer 10 that creates arrays comprised of deposition domains in a high throughput format. In one embodiment the arrayer is automatically controlled, bypassing the need for a user to constantly monitor the formation of the array. A general description of the components of the arrayer 10 will be undertaken followed by a more specific description of each component.

As illustrated in Figures 1 and 2, one embodiment of the present invention arrayer 10 may be comprised of a deposition probe 12, an X, Y, controller 14, a Z controller 16, an X, Y translation stage 18, a humidity controller 20, a control computer 22, and a base 24. The deposition probe 12 may be operably connected to the Z controller 16 which in turn may be affixed to the base 24. The X, Y controller 14 may also be affixed to the base 24 on a first side, of the Z controller 16. The X, Y translation stage 18 may further be affixed to the base 24 on a second side of the Z controller 16. The humidity controller 20 and the control computer 22 may be operably positioned relative to the deposition probe 12, the X, Y controller 14, and the X, Y translation stage 18 so that the humidity controller 20 may properly perform its respective function, i.e., controlling the humidity. The computer 22 controls the function of the various components of the present invention arrayer 10. As may be appreciated, a number of formations and designs imagined by those skilled in the art may be utilized to attach the X, Y controller 14, the Z controller 16, the X, Y translation stage 18, etc. to the base 24. Different orientations of the components does not alter the scope of the present invention. Furthermore, these components may be attached in a number of different ways, including bolting, welding, snapping, etc.

As illustrated in Figure 3a, the X, Y controller 14 further includes a deposition substrate 25 movably and removably affixed thereto. The deposition substrate 25 is the surface upon which the present invention deposits the material. The substrate is moved by the X, Y controller 14 into a position underneath the Z controller 16 so that that deposition

probe 12 can be lowered and the deposition material deposited. The substrate 25 may be affixed to the X, Y controller 14 utilizing snaps, clips, raised contours, or by other methods known to those skilled in the art. The details of how the arrayer 10 deposits the material is better understood after an explanation of each of the portions of the present embodiment. In still further embodiments, one controller may control the movement of the deposition probe 12 in the X, Y, and Z directions.

The deposition substrate 25 utilized in the present invention apparatus may be formed of a variety of materials depending on the nature of the deposited material. A further description of such deposition substrates 25 can be found in U.S. Application 09/574,519, but may be altered or changed without changing the nature or scope of the present invention arraying apparatus.

As is further illustrated in Figure 3b, the X, Y translation stage 18 may further include a loading substrate 27. The loading substrate 27 may be the surface on which the deposition material resides before it is loaded onto the deposition probe 12, and then onto the deposition substrate 25, of the arrayer 10. The deposition material may be placed on the loading substrate 27 by methods known to those reasonably skilled in the art, such as by mechanical deposition, *in situ* photochemical synthesis, "ink jet" printing, and electronically driven deposition, without changing the nature and scope of the present invention.

In one embodiment, as illustrated in Figure 2, the arrayer 10 may further comprise a force feedback monitor 50 and an optical microscope 52. The force feedback monitor 50 may be operably connected to the deposition probe 12, the Z controller 16, and the control computer 22. The force feedback monitor 50 may assist the present invention in controlling the height of the deposition probe 12 relative to the deposition substrate 25 and the loading substrate 27. The optical microscope 52 may be operably attached at a position below the base 24 in such a position to aid the user in observing the action of the arrayer 10.

Each of these separate components of the present invention apparatus will now be further described herein.

Base 24

With reference to Figure 2, the base 24 of the present invention will be herein described. The base 24 of the present embodiment is physically stable and provides various places where the separate portions of the present invention may be mounted. The base 24 of the present embodiment may utilize a 12 x 24 inch optical plate supported on steel posts 26. The optical plate is a standard platform for building various types of instrumentation.

One commercially available optical plate 24 that may be well suited for use in the present invention arrayer 12 may be available from Newport Corp., P.O. Box 19607, Irvine CA 92623-9607 as product number SA12. The plate may have 1/4 inch holes drilled on one inch centers. Steel posts 26 well suited for the present invention may also be commercially available from the same manufacturer as product number SP12.

In alternative embodiments, the optical plate may be placed on top of an optical table. The optical table can be floated on nitrogen pistons to optimize the elimination of vibrations, though in the present embodiment it is not necessary to go to such extremes to create arrays with the present invention.

Controller 14

With reference to Figures 2 and 3a, the X, Y controller 14 of the present invention will be herein described. As illustrated in Figures 2 and 3a, the X, Y, control 14 may be operably attached to the base 24. The X, Y controller 14 should be capable of microfine and repeatable movement so that the attached deposition substrate 25 can be precisely positioned in a repeatable manner underneath the deposition probe 12. The operative end of the X, Y controller 14, as illustrated in Figure 2, may be positioned in such a manner that the controller will move the deposition substrate 25 underneath the deposition probe 12 with micron

precision and will also be able to move the substrate 25 out of the way to allow the X, Y translation stage 18 to move the loading substrate 27 under the probe 12.

One X, Y controller 14 may be a piezo driven inchworm precision mechanical stage. The inchworm mechanism may have a significant range of motion while maintaining the microfine precision desirable for the present invention. Such a stage may have approximately 20 nm spatial resolution in the X and Y planes and may further utilize encoders to ensure repeatability. The stage may be fitted with a plate designed by those skilled in the art to hold the sample deposition substrate 25. One inch worm stage that may be useful is commercially available from Burleigh Instruments, Burleigh Park, P.O. Box E, Fishers, N.Y. 14453-0755.

In an alternative embodiment, a piezo driven flexure stage may also be utilized as the X, Y controller 14. A piezo driven flexure may have essentially the same precision as the inchworm stage. In still a further embodiment, a linear piezo ratchet mechanism, such as is available from NanoMotion, Israel, may be utilized. Figure 2 illustrates an X, Y controller 14 with a separate motor for the X and Y direction, although various designs may be utilized.

X, Y Translation Stage 18

With reference to Figures 2 and 3b, the translation stage 18 may be further herein described. The X,Y translation stage 18 is operably attached to the base 24 in a position relative to the Z controller 16 and the deposition probe 12 such that it operably interacts with the same. In the present embodiment, the operative end of the X, Y translation stage 18 is fitted with a loading substrate 27 pre-constructed with one or more deposition materials placed thereon. The loading substrate 27 may be operably affixed to the X, Y translation stage 18 in much the same manner as the deposition substrate 25 is attached to the X, Y controller 14. As illustrated in Figures 2 and 3b, the X, Y translation stage may be positioned such that the loading substrate 27 can be moved into an operable position underneath the deposition probe 12.

In one embodiment, the X, Y translation stage 18 may utilize the same type of X, Y positionable inchworm or piezo device as the X, Y controller 14. In alternative embodiments the X, Y translation stage 18 may not require such microfine control since the deposition material may be placed in a much larger, and therefore easily accessible, domain on the loading substrate 27 compound with the domain created on the deposition substrate 25. As illustrated in Figure 2, the present embodiment X, Y translation stage 18 may have much the same design as the X, Y controller 14.

In further embodiments, the X, Y translation stage 18 may have such a range of motion that the loading substrate 27 can be loaded in a first position and then transported into a second position underneath the deposition probe 12. In this manner, the loading substrate 27 may be cleaned and reloaded with a second deposition material after the first deposition material is loaded onto the probe, all in an automatic fashion.

Z Controller 16

With reference to Figure 2, the Z controller 16 of the present invention will be herein further described. The Z controller 16 may be operably attached to the base 24 where it can operably interact with the X, Y controller 14 and the X, Y translation stage 18. The Z controller 16 may freely move in the vertical (Z) direction. The Z controller 16 of the present invention preferably has an accuracy of 200 nm or less in the Z direction so that the arrayer 10 may be able to accomplish repeatable and consistent deposition domains in a high throughput format. It may also be preferable for the Z controller 16 to have lateral repeatability of one micron or less so that the present invention can create high density arrays with as little as 1 to 2 microns, or less, of space between each spot on the array, i.e., the pitch.

In one embodiment, the Z controller 16 may be commercially available from Newport Corporation, P.O. Box 19607, Irvine, CA 929623-9607, product number TSV 150. In this present embodiment, the Z controller 16 stays relatively stationary in the X, Y direction,

allowing the X, Y controller 14 and the X, Y translation stage 18 to move the substrates 25, 27 into position. In alternative embodiments, the Z controller 16 may have X, Y mobility without changing the nature and scope of the present invention.

Deposition Probe 12

As illustrated in Figures 2 (fixed to the end of the Z controller 16, but not visible in Figure 2) and 4 the present invention deposition probe 12 may be further described herein. The deposition probe 12 is preferably 100 to 200 microns long and has a tip 13 of roughly 1-20 microns in height. The radius of curvature of the tip 13 may be approximately 10-50 nm. In one embodiment the probe is modified with a 5-10 micron diameter sphere mounted on the end of the cantilever. The manner in which the sphere can facilitate loading of the probe 12 and deposition of the deposition material may be further described in the above referenced patent application. Furthermore, the operative attachment of such a probe 12 to a Z controller 16 is well known to share in the art and need not be described here.

A commercially available probe may be utilized as the deposition probe 12 of the present invention. Such a probe may be a standard silicon nitride AFM probe available from Digital Instruments/Veeco, 112 Robin Hill Road, Santa Barbara, CA.

Humidity Controller 20

As illustrated in Figures 2 and 5, the humidity controller 20 of the present invention will be herein described. As illustrated in Figure 2, the controller 20 may be operably affixed to the base 24. As illustrated in Figure 5, the humidity controller 20 may further comprise a humidity source 30, a gas flow monitoring and control apparatus 32 (not shown) a gas source 38, a first solenoid valve 40, a second solenoid valve 42, and interconnective tubing 44. The humidity source 30 may be operably positioned to effectively and accurately control the humidity around the deposition probe 12 during the loading and deposition of the deposition material. The monitoring system 32 may be positioned between the humidity source 30 and

the deposition probe 12 and controlled by the computer 22. The gas source 38 may be operably connected to the first solenoid 40 and the humidity source 30 by the tubing 44. The gas source may be further connected to the second solenoid 42 by tubing 44 bypassing the humidity source. Furthermore, as shown in Figure 2, tubing 44 may channel the gas to the probe 12. The humidity controller 20 of the present invention may allow for the reproducible deposition of samples in sub-micron and nanometer domains.

The humidity source 30 of the present embodiment utilizes a wetted piece of filter paper or a sponge in a plastic cartridge. A dry inert gas, such as argon, is placed into the cartridge from the gas source 38 and kept under a positive pressure through the use of the solenoid valve 40 controlled by the control system. As illustrated in Figure 5, the gas is discharged by the humidity controller 20, through the solenoid valve 40 and the humidity source 30, past the monitoring and control approaches 32 to flow over the deposition probe 12 and to increase the relative humidity around the probe 12 in such a manner as to effectuate the loading or deposition of the deposition material.

As illustrated in Figure 5, the second solenoid 42 may also draw gas from the gas source 38, but route the gas through tubing 44 that goes around the plastic cartridge 36 and then to the monitoring and control apparatus 32. In this manner, dry gas may be delivered to the deposition probe 12. The solenoid 42 is controlled by the computer 22 and the monitoring apparatus 32 in such a manner that dry gas is mixed with humid gas to achieve the desired humidity level before reaching the probe 12. Furthermore, after the deposition material is placed on the deposition probe 12, or the deposition substrate 25, the dry gas solenoid 42 may be used to blast dry gas over the deposition probe to dry the deposition material on the probe 12 or on the deposition substrate 25. As may be appreciated, the output from the solenoids 40, 42 may be routed through the monitoring apparatus 32 attached to the monitoring system 32 so to improve repeatability and optimal deposition conditions for

various deposition materials. A numerical value may be assigned to each flow rate; monitoring and variations of this numerical value may aid in achieving the desired humidity levels.

In alternative embodiments, a more sophisticated humidity generator may be utilized so that the present invention can further increase the precision and repeatability of the relative humidity surrounding the sample. In yet another embodiment, the dry air may be continuously blown over the deposition probe 12, briefly stopped during the wet gas blast, and then immediately turned on again to minimize sample diffusion on the surface.

In still another embodiment, a constant, humid environment may be adequate for sample loading and deposition. For this embodiment, the present invention may include a plastic chamber or room that envelopes the deposition probe 12, the operative ends of the X, Y controller 14, and the X, Y translation stage 18, or the entire instrument. The chamber or room may be filled with a gas of the desired humidity for the duration of the loading and deposition program.

Control Computer 22

With reference to Figures 1 and 2, the control computer 22 will be herein described. The control computer may be a standard computer utilizing a Pentium, Athlon, or other computer chip with a standard operating environment that includes a monitor, hard drive, etc. The present embodiment may utilize a standard data acquisition computer board commercially available from National Instruments, 11500 Mopac Expressway, Austin, TX 78759-3504, product number PCI-6025e. Such an acquisition board may compile the necessary data to control the humidity, the height of the deposition probe 12, the relative positions of the Z controller 16, the X, Y controller 14, the X, Y translation stage 18, and may also monitor the positions that the deposition material is placed on the deposition substrate 25. Standard or customized software may be loaded onto the computer 22 and may

control the operation of the data acquisition board. Customizable software of particular use may be available from LabView.

In addition to the computer controller 22, a stepper motor controller card (A-100 from Mill-Shaf Technologies, Inc.) may be utilized to control the fine action of the X, Y controller 14, the Z controller 16, and the X, Y translation stage 18. The stepper motor controller card of the present embodiment may also be controlled by the LabView (National Instruments) software or other software written by those skilled in the art.

Force Feed Back Monitor 50

With reference to Figure 2, the force feed back monitor 50 may be further described herein. As previously noted, the force feed back monitor 50 may be operably attached to the Z controller 16 and the control computer 22. The force feed back monitor 50 may be able, along with the control computer 22, to accurately recognize when the deposition probe 12 and the loading substrate 27, or the deposition probe 12 and the deposition substrate 25 touch. Knowing the exact moment of contact between and probe 12 and the substrate 25, 27 may more accurately allow transferal of the deposition material from the loading substrate 27 to the deposition probe 12 and from the deposition probe 12 to the deposition substrate 25. A force feed back monitor 50 coupled with the control computer 22 may be known to those in the art for achieving such a result.

In alternative embodiments, the force feed back monitor 50 may only be used to determine the initial relationship of the substrates 25, 27 and the probe 12.

Utilizing the present invention arrayer 10 the probe 12 may be brought into contact with the substrate 25, 27 and then drawn back up to 1 mm or more before being exposed to the humid gas which causes the capillary bridge to form, thus loading or depositing the deposition material. Once the position of the substrate 25, 27 is determined relative to the probe 12, the computer 22 may simply bring the probe 12 to the desired level above the

substrate 25, 27 for the subsequent depositions without having to touch the surface of the substrate 25, 27.

Various types of force feed back monitors 50 useful for the above may be known to those skilled in the art.

One commercially available force feed back monitor may be an AFM head from a Dimension 3100 series scanning probe microscope available from Digital Instruments. Other force feed back monitors may be utilized by those of reasonable skill in the art without changing the nature and scope of the present invention. In the present embodiment, the read-out of the monitor 50 may be read through a standard break-out box and fed directly into LabView. In operation, a deflection value may be established as the threshold value at which LabView will stop the Z controller 14. Thus, once the surface is "found," the instrument of the present invention may be programmed to move the Z controller 14 to within 200nm of the same position repeatedly. In this manner, the instrument may approach and retract from the surface rapidly without the necessity of slowing and carefully counting steps until contact is made on each deposition cycle.

Optical Microscope 52

With reference to Figure 2, the optical microscope 52 may be further herein described. As illustrated in Figure 2, the optical microscope 52 is mounted underneath the optical plate in an inverted position. The optical microscope 52 allows the user to visualize the loading and deposition steps from below the deposition probe 12. Such monitoring may be within the resolution limits of the far field optics of a standard microscope that includes 10X, 20x, 40x, and 60x magnification options with a 10x eyepiece. In still further embodiments, such a microscope may be fitted with a camera for image output to the computer 22, to a separate monitor or to a recording device. As may be appreciated by those

skilled in the art, the microscope may be excluded from the present invention arrayer 10 without changing the nature and scope of the invention.

Although the deposition domains may be smaller than the wavelength of the light being used, they are separated by distances on the order of 2 microns, allowing them to be separately observed by virtue of their optical characteristics. This is analogous to far field optical observation of sub-wavelength objects such as individual DNA molecules and manometer scale colloidal metals by virtue of light collected from intercalated fluorophores or reflected photons, respectively. This, optical monitoring may be a useful method for preliminary evaluation of the deposition event as performed by the present invention.

Method of Use

The method of use of the present embodiment will now be herein described. The Z controller 16 is used to bring the probe 12 into contact, or near contact, with the loading substrate 27. Contact force is regulated by monitoring the cantilever deflection signal in LabView through the force feed back monitor 50. A blast of humid gas is then utilized to create a capillary bridge between the probe 12 and the loading substrate 27. This capillary bridge transfers some amount of the deposition material to the probe 12. The deposition probe 12 is then withdrawn using the Z controller 16. The loading substrate 27 is then moved by the X, Y translation stage 18 out of position beneath the probe 12. The X, Y controller 14 then moves the deposition substrate 25 into position underneath the probe 12. The probe 12 is then brought down into position by the Z controller 12 and the humidity cycle repeated to deposit the deposition material on the deposition substrate 25.

As may be appreciated, this process may be carried out many times before the deposition probe 12 is significantly depleted of deposition material. Thus, one to several deposition domains for each array can be constructed after loading the probe 12 just one time.

Each time a new deposition material is deposited, the deposition probe 12 is cleaned. In one embodiment, the probe 12 may be cleaned with UV or ozone burst before loading a second deposition material.

In one embodiment, a sample of protein at a concentration of about 0.1 mg/ml in PBS (a buffered saline solution) may be deposited as a microdrop on a clean glass surface and dried to serve as the deposition materials/loading substrate. The deposition tool may be allowed to contact the dried microdrop and the humidity controlled to allow adsorption of protein to the deposition probe tip 13. This process typically results in loading of the deposition tool with sufficient material for 10 to 100 deposition events. The loaded deposition probe 12 is then utilized to deposit the PBS onto a freshly prepared gold or gold/alkanethiolate surface.

Each cycle of loading the probe and making one domain on the deposition substrate may take as little as 1 minute. In addition, the actual deposition event is relatively short, so the difference between making one and several spots with a single source material is only a few seconds at most. Thus, to build one, or many 10 x 10 molecular arrays of 100 different molecular species may take approximately 1 hour and 40 minutes. In alternative embodiments, this process may be further streamlined and scaled up to allow construction of much more complex arrays (hundreds to thousands of molecular species), and larger numbers of arrays in a similar time frame, without changing the nature and scope of the present invention. All of these steps may be coordinated through LabView utilizing the computer 22.

In still further embodiments, there may be several X, Y translation stages 18 to bring loading substrates 27 into an operable position underneath the deposition probe 12. In this manner multiple deposition materials can be accessed on the multiple loading substrates 27, allowing for the creation of an extremely diverse array.

In yet another alternative embodiment, the optical microscope 52 may be utilized to locate registration marks for sample deposition in defined physical locations.

In another embodiment, the probe may be washed using a microfabricated well with a simple fluidic feed. The washing solution (e.g., water) may be fed into the device, forming a protruding bubble held in place by surface tension. The deposition tool may then be washed in the bubble by piezo driven oscillation of the bubble in the probeiz.

As will be appreciated by those skilled in the art, spot size will be a function of the radius of curvature of the deposition tool, tool and surface hydrophobicity/hydrophilicity, and the control of humidity during the deposition event. The present invention may allow spot sizes in the 200 nm diameter range (tool radius is typically 40 nm) reproducibly when the appropriate parameters are carefully monitored. It is noteworthy that spots quite a bit smaller than this may be possible depending on the sample material and the purposes envisioned for the deposition domain.

The information and examples described herein are for illustrative purposes and are not meant to exclude any derivations or alternative methods that are within the conceptual context of the invention. It is contemplated that various deviations can be made to this embodiment without deviating from the scope of the present invention. Accordingly, it is intended that the scope of the present invention be dictated by the appended claims rather than by the foregoing description of this embodiment.

CLAIMS

1. An apparatus for creating a molecular array comprising:
 - a base;
 - a Z controller operably connected to the base wherein the Z controller is selectively positionable along a Z axis;
 - a deposition probe removably and operably connected to the Z controller so that the deposition probe is selectively positionable along the Z axis by the Z controller;
 - an X, Y controller operably connected to the base wherein the X, Y controller is selectively positionable along an X axis and a Y axis, the X, Y controller further comprising a deposition substrate operably attached thereto and wherein the movement of the X, Y controller moves the deposition substrate between a first position and a second position, the second position being operably positioned relative to the deposition probe; and
 - an X, Y translation stage operably connected to the base wherein the X, Y translation stage is selectively positionable along an X axis and a Y axis, the X, Y translation stage further comprising a loading substrate operably attached thereto and wherein the movement of the X, Y translation stage moves the loading substrate between a first position and a second position, the second position being operably located relative to the deposition probe.
2. The apparatus of claim 1 further comprising a control computer.
3. The apparatus of claim 2 further comprising a humidity controller operably attached to the base wherein the humidity controller controls the humidity around the deposition probe.

4. The apparatus of claim 3 wherein the humidity controller is operably connected to the control computer.
5. The apparatus of claim 1 wherein the Z controller has an approximately 200 nanometer spatial resolution along the Z axis
6. The apparatus of claim 5 wherein the X, Y controller has an approximately 20 nanometer spatial resolution along the X and Y axes.
7. The apparatus of claim 1 wherein the loading substrate further comprises one or more deposition materials deposited thereon.
8. The apparatus of claim 1 further comprising an optical microscope operably attached to the base.
9. The apparatus of claim 2 further comprising a force feedback monitor.
10. The apparatus of claim 2 wherein the deposition probe further includes a tip.
11. The apparatus of claim 10 further comprising a humidity controller, the humidity controller selectively controlling the humidity of the air around the tip.
12. The apparatus of claim 2 wherein the control computer further comprises a stepper motor control card.
13. The apparatus of claim 12 wherein the humidity controller further comprises a dry gas source, a humidity source, and a gas flow monitor.
14. A method for creating a deposition domain comprising:

- (a) obtaining a loading substrate, the loading substrate further including a deposition material;
 - (b) loading the deposition material onto a deposition probe by altering the humidity level around the loading substrate and the deposition probe to create a capillary bridge; and
 - (c) creating a deposition domain on a deposition substrate by transferring a desired amount of the deposition material from the deposition probe to the deposition substrate.
15. The method of claim 14 further comprising repeating steps (a) through (c) to create an array.
16. The method of claim 14 wherein placing the loading substrate further comprises affixing the loading substrate onto an X, Y translation stage to move the loading substrate to a position relative to the deposition probe.
17. An apparatus for creating an array comprising:
- a Z controller
 - a deposition probe operably attached to the Z controller, the deposition probe further comprising a tip;
 - an X, Y controller operably attached to the Z controller; and
 - a deposition substrate operably affixed to the X, Y controller where the deposition substrate is selectively movable between a first position and a second position and wherein

when the X, Y controller moves the deposition substrate to the second position the deposition substrate is operably positioned relative to the tip.

18. The apparatus of claim 17 further comprising:

a control computer operably connected to the Z controller and the X, Y controller;

a force feedback monitor operably affixed to the deposition probe and operably connected to the control computer; and

a humidity controller operably affixed to the Z controller and operably connected to the control computer.

19. The apparatus of claim 20 further comprising an ozone source for cleaning the deposition probe.

20. An apparatus for creating a deposition domain comprising:

an X, Y and Z controller;

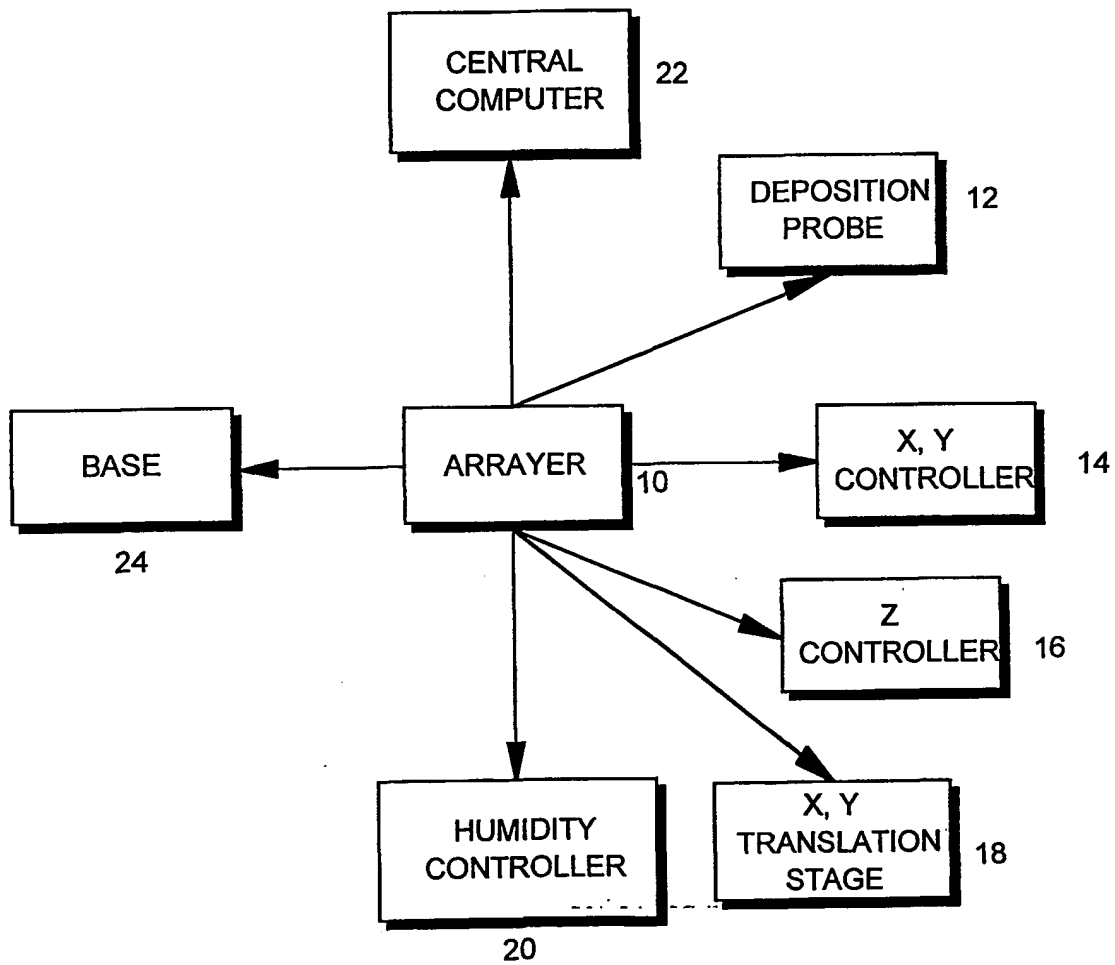
a loading substrate operably and movably attached to the Z controller;

a deposition substrate operably and movably attached to the Z controller;

a deposition probe operably attached to the Z controller; and

a humidity controller operably attached to the Z controller wherein the humidity controller selectively controls the humidity level around the deposition probe, the loading substrate, and the deposition substrate.

FIGURE 1



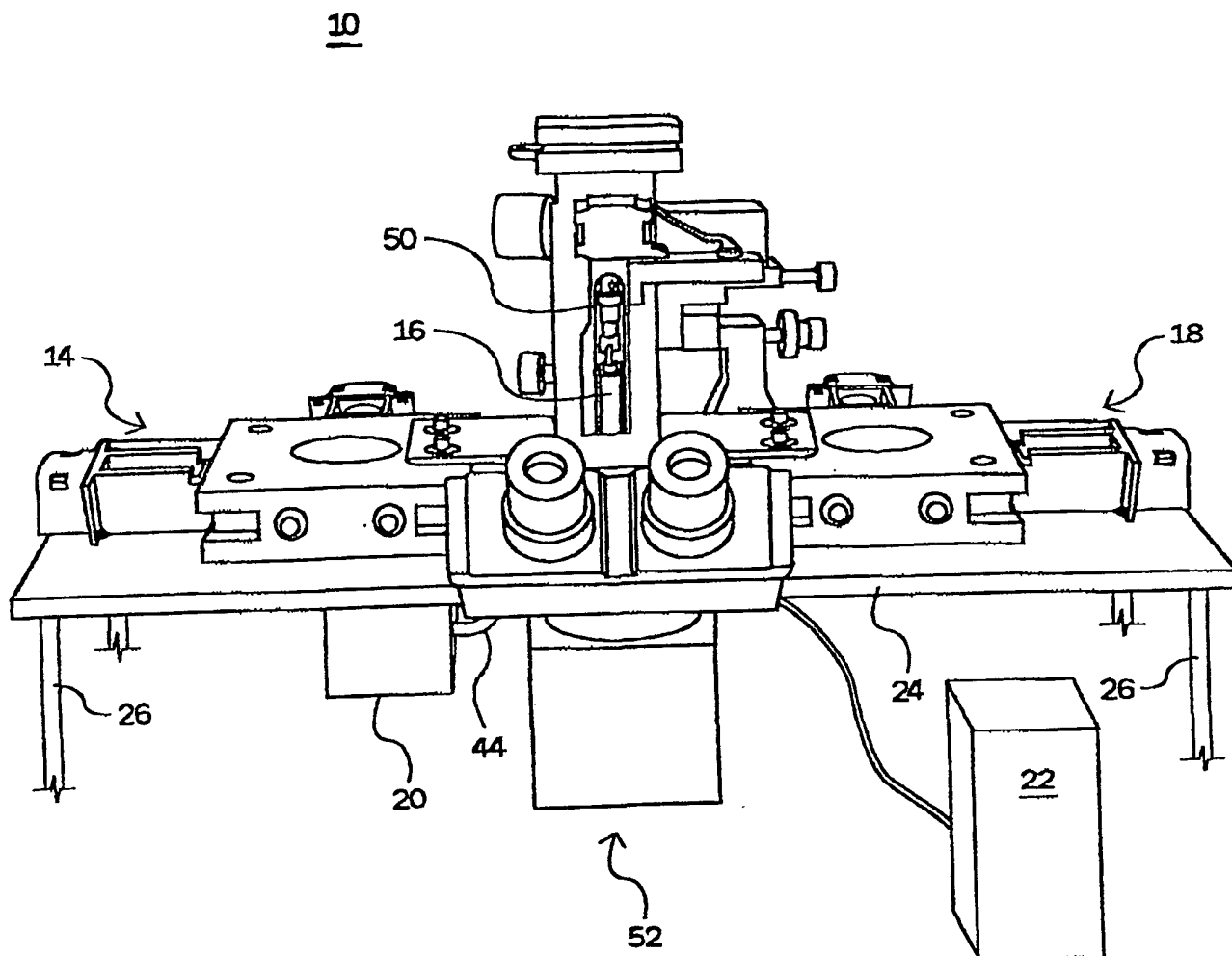


Fig. 2

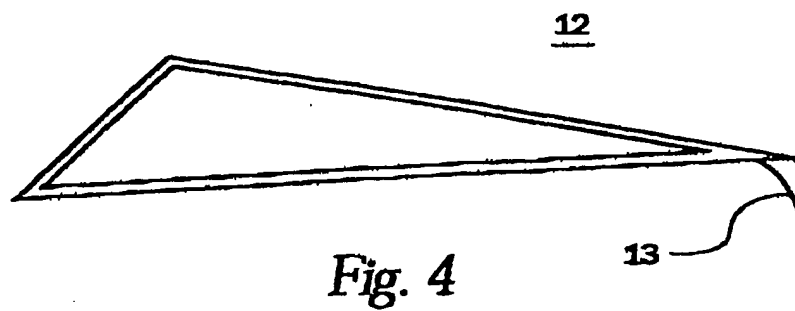
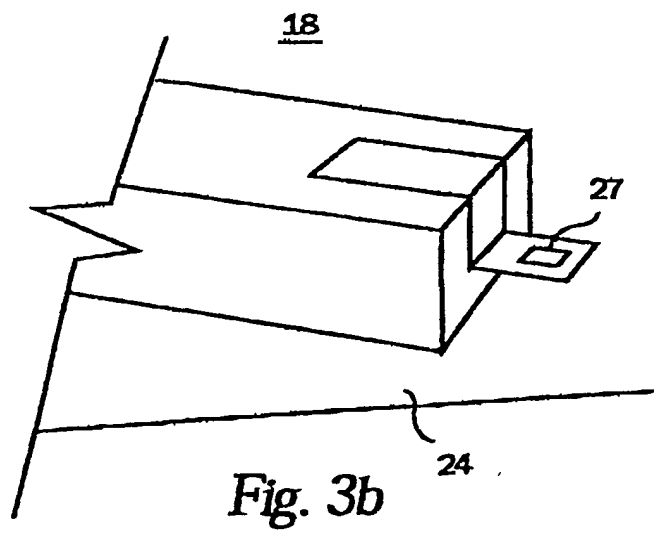
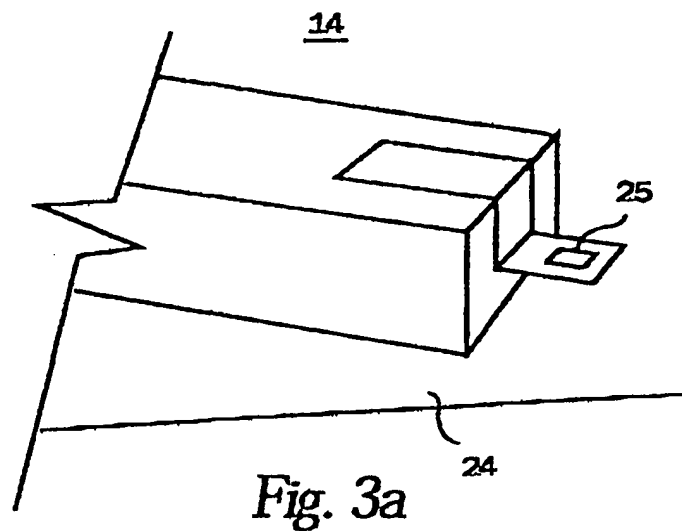
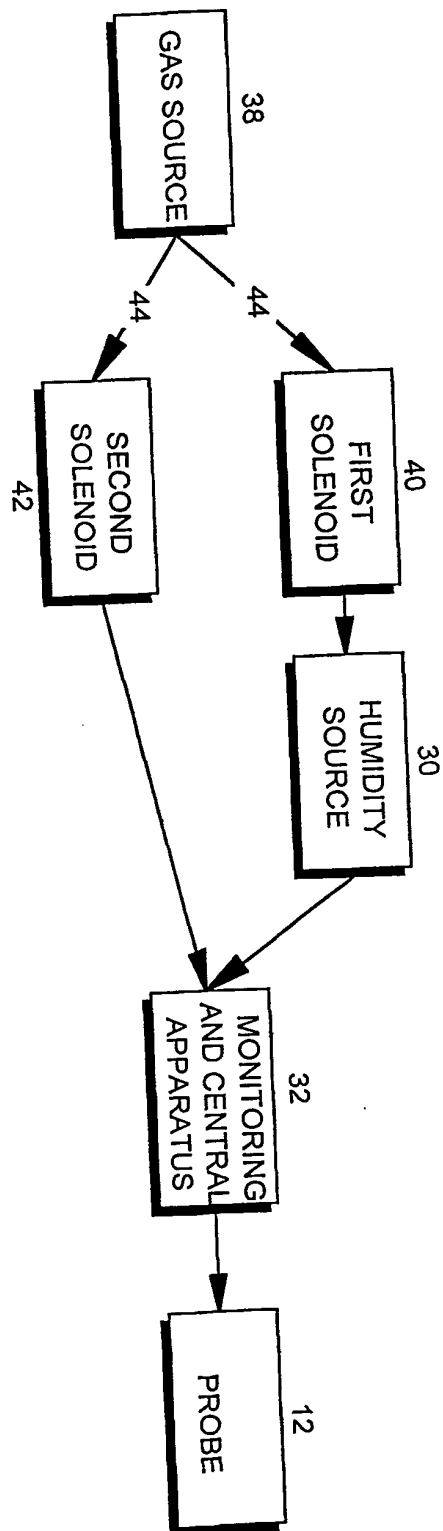


FIGURE 5



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/11880 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01J 19/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07376

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juni 2001 (28.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 39 604.6 9. August 2000 (09.08.2000) DE
100 57 827.6 21. November 2000 (21.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V.** [DE/DE]; Leonrodstrasse 68, 80636 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BREMUS-KÖBBERLING, Elke** [DE/DE]; Ottostrasse 45, 52070 Aachen

(DE). **KÖBBERLING, Johannes** [DE/DE]; Ottostrasse 45, 52070 Aachen (DE). **ENDERS, Dieter** [DE/DE]; Düserhof 27, 52074 Aachen (DE). **GILLNER, Arnold** [DE/DE]; Wiedevonn 25, 52159 Roetgen (DE).

(74) Anwalt: **GRIMM, Ekkehard**; Edith-Stein-Strasse 22, 63075 Offenbach/Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CA, JP, KR, NO, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MICROREACTOR DEVICE FOR SOLID-PHASE SUPPORTED SYNTHESIS AND MICROREACTOR SYSTEM COMPRISING INDIVIDUAL MICROREACTOR DEVICES

(54) Bezeichnung: MIKROREAKTORANORDNUNG ZUR FESTPHASENGESTÜTZTEN SYNTHESE SOWIE MIKROREAKTORSYSTEM MIT EINZELNEN MIKROREAKTORANORDNUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a microreactor device for solid-phase supported synthesis, comprising at least one microreactor having a reaction chamber which comprises an inflow and an outflow. The reaction chamber is partly filled with a solid support material. A frit respectively closes the reaction chamber in the region of the inflow and the outflow, and solvents and/or reagents can be supplied via at least one inlet. The microreactor device is characterised in that a liquid and gas permeable membrane is arranged on the inlet side of the frit related to the inflow, the inlet is positioned between the membrane and the frit, and a device is provided on the side of the membrane facing the reaction chamber, said device moving the membrane in the form of oscillating deviations.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese mit mindestens einem Mikroreaktor, der einen Reaktionsraum mit mindestens einem Zulauf und einem Ablauf aufweist, wobei der Reaktionsraum zum Teil mit einem festen Trägermaterial gefüllt ist, wobei im Bereich des Zulaufs und des Ablaufs jeweils eine Fritte den Reaktionsraum abschließt und wobei über mindestens einen Einlaß Lösungsmittel und/oder Reagenzien zuführbar sind, die dadurch gekennzeichnet ist, daß einströmseitig der dem Zulauf zugeordneten Fritte eine flüssigkeits- und gasdichte Membran angeordnet ist, daß der Einlaß zwischen Membran und Fritte positioniert ist und daß auf der dem Reaktionsraum abgewandten Seite der Membran eine diese, in Form von oszillierenden Auslenkungen, bewegende Einrichtung vorgesehen ist.

WO 02/11880 A2

„Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese sowie Mikroreaktorsystem mit einzelnen Mikroreaktoranordnungen“

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese mit mindestens einem Mikroreaktor, der einen Reaktionsraum mit mindestens einem Zulauf und einem Ablauf aufweist, wobei der Reaktionsraum zum Teil mit einem festen Trägermaterial gefüllt ist, wobei im Bereich des Zulaufs und des Ablaufs jeweils eine Fritte den Reaktionsraum abschließt und wobei über mindestens einen Einlaß Lösungsmittel und/oder Reagenzien zuführbar sind. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Mikroreaktorsystem aus mehreren einzelnen Mikroreaktoren bzw. Mikroreaktoranordnungen. Schließlich ist die Erfindung auf ein Verfahren zum Durchführen einer festphasengestützten Synthese unter Einsatz einer Mikroreaktoranordnung oder eines Mikroreaktorsystems gerichtet.

Bei der Herstellung neuer Wirkstoffe, z.B. für pharmazeutische Produkte, werden zunehmend HTS-Methoden (High-Throughput-Screening) eingesetzt, um in kurzer Zeit eine große Bandbreite möglicher Wirkstoffe bezüglich ihrer Wirksamkeit zu testen. Eine Folge dieser neuen Techniken ist die Entwicklung der kombinatorischen Chemie, mit der schnell große Substanzbibliotheken für die Testung bereitzustellen sind. Die automatisierte, kombinatorische Synthese findet jedoch bisher noch in relativ großen Maßstäben statt (>2 ml, entsprechend 20 bis 100 mg Produkt).

Bei der Erzeugung der zu testenden Substanzen durch Methoden der kombinatorischen Chemie wird eine weitere deutliche Verkleinerung der Substanzmengen gefordert werden, wobei die bisher vorherrschenden technologischen Ansätze – die aus der klassischen Labortechnik abgeleitet sind – nur noch bedingt weiter verkleinerbar sind.

Inzwischen existiert eine Vielzahl von Systemen für die festphasengestützte Parallelsynthese von Wirkstoffen. Einige sind als Reaktionsblöcke für Vortex-Schüttler mit einem Reaktionsvolumen von 2 bis 5 ml ausgelegt. Für noch kleinere Mengen werden sogenannte Microcan's (Microcan ist eine Marke der Irti, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet, die einzeln oder zu mehreren in konventionellen Kolben eingesetzt werden. Ihre Hauptnachteile sind neben dem hohen Preis der geringe Automatisierungsgrad, sowie die sehr langsame Diffusion von Reaktanden, was insbesondere beim Waschen von Harz nach vollendeter Reaktion einen enorm großen Lösungsmittelverbrauch (und Zeitbedarf) mit sich bringt.

Nach dem Stand der Technik werden zwei Agitationsverfahren, das Vortex-Schütteln und dasjenige mittels Magnetrührer, zur Agitation von Polymerharz-Suspensionen eingesetzt.

Beim Vortex-Schütteln muß der gesamte Reaktionsblock, inklusive aller Zu- und Ableitungen, Heiz- und Kühleinrichtungen, usw., fest auf einem Schüttler montiert werden; dies macht derartige Apparaturen groß und unhandlich. Außerdem können die von derartigen Schüttlern ausgehenden Vibrationen andere Laborgeräte (z.B. Waagen) stören.

Das Agitieren von Harzsuspensionen durch Magnetrührer ist problematisch, da Magnetührkerne (insbesondere bei erhöhten Temperaturen) das Harz zermahlen, wodurch es unbrauchbar wird.

Für besser angepaßte Reaktionen und Synthesen werden neuartige Festphasenreaktoren mit Reaktorvolumen zwischen 0,2 und 2 ml Volumen – gegenüber konventionellen Systemen mit 5 bis 100 ml – eingesetzt, welche zur Synthese an 20 bis 200 mg Syntheseharz (quervernetztes Polystyrol) entsprechend ca. 1- 30 mg abgespaltenem Produkt geeignet sind.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Mikroreaktoranordnung so auszubilden, daß die vorstehend beschriebenen Nachteile, die sich insbesondere auf den Einsatz von Magnetührern und Vortex-Schüttlern beziehen, vermieden werden. Weiterhin sollen ein

entsprechendes Mikroreaktorsystem sowie ein Verfahren zum Durchführen von festphasengestützten Synthesen angegeben werden.

Die Aufgabe wird bei einer Mikroreaktoranordnung der eingangs genannten Art dadurch gelöst, daß einströmseitig der dem Zulauf zugeordneten Fritte eine flüssigkeits- und gasdichte Membran angeordnet ist, daß der Einlaß zwischen Membran und Fritte positioniert ist und daß auf der dem Reaktionsraum abgewandten Seite der Membran eine diese, in Form von oszillierenden Auslenkungen, bewegend Einrichtung vorgesehen ist.

Hinsichtlich eines Mikroreaktorsystems wird die Aufgabe durch ein solches gelöst, das aus einzelnen Mikroreaktoren, wie sie vorstehend angegeben sind, aufgebaut ist, die in einer Matrixform aus n Spalten und m Zeilen angeordnet sind, wobei n und m ganzzahlige Werte annehmen.

Aufgrund der flüssigkeits- und gasdichten Membran, die eingangsseitig der dem Zulauf zugeordneten Fritte angeordnet ist, wird erreicht, daß durch die oszillierende Auslenkung eine überstehende Harzsuspension schonend bewegt wird und es zu einer guten Durchmischung kommt.

Da der Einlaß zwischen Membran und Fritte positioniert ist, ist die Möglichkeit gegeben, Lösungsmittel und Reagenzien zum Harz dazu zu dosieren bzw. das Harz mit Lösungsmittel zu waschen.

Mit der sich in Form von oszillierenden Auslenkungen bewegend Einrichtung, die auf der dem Reaktionsraum abgewandten Seite der Membran angeordnet ist, kann diese zu einer periodischen Auslenkung angeregt werden, die den Inhalt des Reaktionsraums bewegt und durchmischt.

Die erfindungsgemäße Mikroreaktoranordnung zeichnet sich somit insbesondere durch eine schonende Harzagitation und ein effizientes Waschen aus.

Aufgrund der kompakten Bauweise und der effektiven Durchmischung kleiner Volumina, bei denen der Vortex-Effekt von Vortex-Schüttlern nicht mehr zuverlässig erreichbar ist, können sehr kleine Substanzmengen eingesetzt werden.

Bevorzugt wird die Membran in Bezug auf das Volumen des Reaktionsraums derart ausgelegt, daß pro auslenkende Bewegung oder pro auslenkendem Hub der Membran 5 bis 50% des Volumens des Reaktionsraums verdrängbar sind und so die im Reaktionsraum enthaltene Flüssigkeit zur Spülung und/oder Agitation des im Reaktionsraum befindlichen Trägermaterials bewegbar ist.

Im Einsatz einer solchen Mikroreaktoranordnung wird zunächst der Reaktionsraum über die Zuleitungskapillare(n) gefüllt, dann wird zumindest der Zulauf mittels einer geeigneten Ventilanordnung verschlossen und die Membran wird dann zur Agitation verwendet.

Ein bevorzugtes Verdrängungsvolumen liegt im Bereich von 10 bis 25%, da gerade mit diesem Volumenanteil die gute Durchmischung gewährleistet werden kann, ohne eine unverhältnismäßig große Membran, die die kompakte Bauform stören würde, zu benötigen.

Um einerseits eine hohe Spül- und/oder Agitationswirkung zu erreichen, um aber andererseits keine Totvolumina zu erhalten, wird bevorzugt die Fläche der Membran so ausgestaltet, daß sie mindestens der Fläche des Durchmessers des Reaktionsraums entspricht.

Geeignete Materialien für die Membran sind Fluorpolymere, insbesondere PTFE, FEP und PFA. Solche Fluorpolymere zeichnen sich dadurch aus, daß sie chemisch inert sind und der mechanischen Belastung standhalten. PTFE ist der Vorzug zu geben, wenn die Fixierung der Membran mechanisch zu bewerkstelligen ist, während eine Membran aus FEP und PFA dann einzusetzen ist, wenn die Strukturen durch den Prozeß des Kunststoffschweißens aneinandergebondet werden müssen; dies kann mittels Laserstrahlung erfolgen und kann insbesondere für die kleineren Volumina der Mikroreaktoranordnungen notwendig sein, was insbesondere auch dann erforderlich werden kann, wenn aus solchen Mikroreaktoranordnungen Mikroreaktorsysteme aufgebaut werden.

Für eine ausreichende Flexibilität einer solchen Membran aus Fluorpolymeren kann die Dicke bei 100 µm bis 500 µm liegen.

Die den Reaktionsraum eingangsseitig und/oder ausgangsseitig zugeordneten Fritten müssen für Flüssigkeiten durchlässig und für Trägermaterialien, beispielsweise Polymerharze, undurchlässig sein. Diese Maßnahme kann dann erforderlich sein, wenn im Reaktionsraum Harzpartikel oder Harzkügelchen eingesetzt sind, die dazu dienen, an ihnen polymer-gestützte, kombinatorische Chemie durchzuführen.

Fritten sind immer dann erforderlich, wenn nicht monolithische, makroporöse Polymerträger eingesetzt werden, oder das Trägermaterial in perforierter Polymerfolie kompondiert ist.

Die jeweiligen Fritten sollten aus Polymermaterialien, insbesondere PTFE (Polytetrafluorethylen), PFA (Perfluoroalkoxyalkan-Copolymer), FEP (Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer), PP (Polypropylen) gebildet sein, mit einer offenen Porosität von 2 – 250 μm .

Die einzelnen Reaktoren können röhrenförmig sein und sind am Ein- und Ausgang jeweils mit einem Sieb bzw. einem Verschuß aus einem porösen Material (Fritte) – ausgestattet, um die darin befindlichen Kügelchen, die einen Durchmesser von 75 – 150 μm aufweisen sollten, aus funktionalisiertem Polystyrolharz zurückzuhalten. Alternativ können auch andere Füllungen verwendet werden, z.B. Trägermaterialien auf Kieselgelbasis, oder auch monolithische Polymer- oder Kieselgeleinsätze. In letzterem Fall kann auf die Siebe verzichtet werden.

Unter dem unteren Einlaß bzw. der unteren Fritte ist die Membran, vorzugsweise aus Teflon, angebracht. In einer einfach aufzubauenden und gut anzusteuern Anordnung wird für die die Membran bewegend Einrichtung eine Druckluftanordnung gewählt, die durch abwechselndes Anlegen von Vakuum und Druckluft zwischen einem oberen und einem unteren Wendepunkt oszilliert und die darüberliegende Flüssigkeit periodisch in den Reaktionsraum mit dem Polymerharz hinein- und herauspumpt und dabei das Harz durchwirbelt.

Der Reaktionsraum zwischen den beiden Fritten sollte ein Volumen vorzugsweise im Bereich von 0,2 bis 2 ml aufweisen. Diese Mengen sind ausreichend, um mit den

Mikroreaktoranordnungen festphasengestützte Synthesen durchzuführen, bei denen der Reaktionsraum zum Teil mit festem Trägermaterial gefüllt ist.

Dem Reaktionsraum kann eine Temperiereinrichtung, beispielsweise in Form einer Heiz- und Kühleinrichtung, zugeordnet werden, um durch Wärmezufuhr oder -abfuhr die Reaktionsgeschwindigkeit und den Reaktionsablauf innerhalb des Reaktionsraums zu beeinflussen.

Hinsichtlich eines einfachen Aufbaus einer Heizeinrichtung und einer gleichmäßigen Beheizung kann der Reaktionsraum durch eine wärmeleitende Ummantelung umgeben werden, die mit einer solchen Heizeinrichtung beheizbar ist. Diese wärmeleitende Ummantelung kann darüber hinaus mit einer zusätzlichen Kühleinrichtung kühlbar sein, um schnelle Wärmewechselzyklen zu erreichen.

Es besteht die Möglichkeit zur optischen Online-Kontrolle, indem die ausfließenden Lösungen/Flüssigkeiten durch eine miniaturisierte Analysezelle, z.B. Fluoreszenzspektroskopie, geführt werden. Eine Inline-Analyse-Möglichkeit kann zusätzlich durch in die Reaktionsgefäße integrierte Lichtleitfasern oder optische Fenster realisiert werden, welche sich ebenfalls zur Durchführung von photochemischen Reaktionsschritten eignen.

Zumindest der Reaktionsraum bzw. die Reaktionskammer sollte aus Polypropylen, aus spritzgießbaren Hochleistungspolymeren, z.B. PEEK, PFA, usw., oder aus mit chemisch inerten Polymeren beschichteten, spritzgießbaren Metallen und Metallegierungen, z.B. Aluminium, hergestellt werden

Für die Anwendung in der kombinatorischen Mikrochemie werden mehrere dieser Reaktoren, wie sie vorstehend beschrieben sind, zu matrizenförmigen Reaktorsystemen zusammengefügt. Vorzugsweise sollte eine solche Matrix aus n Zeilen und m Spalten aufgebaut werden, mit vorzugsweise 4×6 oder 8×12 oder 16×24 Reaktoren, so daß Untersuchungsreihen mit 24, 96 oder 384 Synthesevorgängen durchgeführt werden können. Diese matrizenförmigen Reaktorsysteme für die kombinatorische Mikrochemie ermöglichen dann, entsprechend den n Reihen und m Zeilen, in denen die einzelnen Reaktoren angeordnet sind, die simultane Zuführung von 4 und

6 bzw. 8 und 12 oder 16 und 24 Ausgangsmaterialien, und zwar vorzugsweise über Kapillaren, die in mehreren Ebenen des Mikroreaktorsystems aufgebaut ist. Ein solcher Aufbau des Mikroreaktorsystems in Form einer Plattenstruktur aus einzelnen, plattenförmigen Schichten ermöglicht die Einarbeitung der Zu- und/oder Abführungs-kanäle sowie entsprechender Ventile eingangs- und/oder ausgangsseitig der einzelnen Mikroreaktoren. Solche plattenförmigen Teile können dann auch gegeneinander verschiebbar angeordnet werden, um Zu- und/oder Abläufe zu und von den einzelnen Reaktoren zu öffnen und zu schließen.

Für einen einfachen Aufbau werden die plattenförmigen Schichten, die die Kanäle, Ventile und Reaktionskammern aufnehmen, senkrecht zu den Achsen der Reaktionsräume geschichtet.

Weiterhin kann bei einem solchen Mikroreaktorsystem auf der Zulaufseite zu den einzelnen Reaktoranordnungen zumindest zeilenweise oder spaltenweise jeweils eine gemeinsame Gaszufuhr und/oder gemeinsame Zufuhr für Lösungsmittel und/oder Reagenzien vorgesehen sein, damit die einzelnen Mikroreaktoren, die einer Zeile oder Spalte in der Matrixanordnung zugeordnet sind, mit denselben Gasen, Lösungsmitteln und/oder Reagenzien gefüllt werden können.

Bei einem solchen Mikroreaktorsystem ergibt sich in einer konstruktiv einfachen Weise die Anordnung der Membranen in den jeweiligen Mikroreaktoren durch eine Membranfolie, die zwischen zwei Platten des geschichteten Aufbaus des Mikroreaktorsystems eingelegt ist. Demzufolge ist es in einem solchen Fall nicht erforderlich, daß jeder Mikroreaktor seine eigene Membranfolie erhält. Mit einem solchen Aufbau ist auch gewährleistet, daß die den einzelnen Mikroreaktoren zugeordneten Membranen jeweils vergleichbare Eigenschaften haben, d.h. vergleichbare Auslenkungen der jeweiligen Membranen führen zu vergleichbaren Füllvolumina in den Reaktionsräumen und zu vergleichbaren Agitationsbewegungen.

In einer Plattenstruktur, wie sie vorstehend angegeben ist, werden die einzelnen Reaktionsräume der einzelnen Mikroreaktoranordnungen durch Bohrungen in einer dieser plattenförmigen Schichten gebildet.

Für die Anwendung in der kombinatorischen Mikrochemie sind diese Reaktoren als matrizenförmige Reaktionssysteme aufgebaut, die die simultane Zuführung von 8 bzw. 12 Ausgangsmaterialien durch Kapillaren in mehreren Ebenen beispielsweise zu einer Matrix von 8 x 12 Reaktionskammern ermöglichen.

Neben der eigentlichen Pumpmembran können die Kapillaraustritte des Zuleitungssystems für Reagenzien so angebracht sein, daß diese zunächst durch darüberliegendes Material verschlossen sind. Wenn nun die unteren Schichten des Reaktors einschließlich der Teflon-Membran gegen die Schicht mit den Reaktionsräumen verschoben wird, so gelangen die Reaktionsräume über die Kapillaraustritte, so daß die Reagenzien zugeführt werden können.

Die Kapillaren bzw. Mikrokanäle werden aus Hochleistungskunststoffen, z.B. PEEK, PFA, usw., durch Laserablation oder spanende Bearbeitung und/oder durch Hochleistungsspritzguß gefertigt und mit IR-Lasern verschweißt.

Die Realisierung von Heizung und Kühlung kann auf zwei Weisen erfolgen, zum einen, indem die Reaktionsräume von einer wärmeleitenden Ummantelung, z.B. Aluminium oder Edelstahl, umgeben sind, die extern geheizt oder gekühlt wird, was auch elektrisch erfolgen kann, zum anderen ist es möglich, ein weiteres Kanalsystem in das die Reaktionsräume umgebende Material zu integrieren, das als Heiz/Kühlkreislauf dient und durch Wärmeleitung die Reagenzienkanäle und Reaktionskammern temperiert.

Der Auslaß der Reaktionsgefäße kann im Waschmodus über Schläuche in beliebige Auffanggefäße erfolgen.

Systeme, wie sie vorstehend angegeben sind, eignen sich auch hervorragend für festphasengestützte Synthesen in der Flüssigphase. So können Scavengerharze oder polymergebundene Reagenzien in den Reaktionskammern eingeschlossen sein, um im Durchflußmodus Synthesen zu betreiben. Für mehrstufige Synthesen sollte der Ausgang eines Reaktionsgefäßes mit dem Eingang eines weiteren verbindbar sein.

In einer Ausführungsform stellen diese Reaktionsräume eine Matte mit zylindrischen Ausbuchtungen dar, welche als ganzes mit dem darin gebrauchsfertig eingeschweißten Harz, das in an sich bekannter Weise für die Festphasensynthese von neuen Molekülen vorbereitet ist, ein für den einmaligen Gebrauch bestimmtes Verbrauchsmaterial ist.

Weiterhin kann ein Mikroreaktionssystem aufgebaut werden, dessen Auslässe der Reaktionsgefäße im Abspalt-Modus eine direkte Überführung der edukthaltigen Lösung über einen Adapter-Aufsatz in eine Standard-Mikrotiterplatte ermöglicht.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine Mikroreaktoranordnung bzw. ein Mikroreaktorsystem zur festphasengebundenen Synthese von neuen Molekülen und Wirkstoffen, wobei folgende Merkmale verwirklicht werden können:

- Agitation mittels einer Membran
- das Trägermaterial, z.B. Polymerharz, ist in einem Reaktionsraum oder mehreren Reaktionsräumen (permeable Behälter) eingeschlossen, die jeweils einen Eingang und Ausgang haben, der aus einer Fritte besteht, die für Flüssigkeiten durchlässig ist, das Harz aber zurückhält;
- vor bzw. hinter diesen Fritten Ventile zur Zu- und Ableitung von mehreren Reagenzien und Lösungsmitteln vorhanden sind;
- die Reaktionsräume können aus einem chemisch inerten Material, wie Glas, polymer-beschichtetes Metall, Polypropylen, PEEK, PTFE, FEP oder PFA, etc., bestehen;
- die Reaktionsräume sind von einer wärmeleitenden Ummantelung, z.B. aus Aluminium, umschlossen;
- ein zweites Kanalsystem kann im die Reaktionsräume umgebenden Material vorhanden sein, das als Heiz/Kühlkreislauf dient und durch Wärmeleitung die Reagenzienkanäle und Reaktionskammern temperiert.

In der vorstehenden Beschreibung sind Mikroreaktoranordnungen mit Volumina der Reaktionsräume im Bereich von 0,1 bis 10 ml, vorzugsweise von 0,2 bis 2 ml, angegeben. Der prinzipielle Aufbau der Mikroreaktoren kann aber auch auf Reaktoren mit Volumina von bis zu einigen 100 ml übertragen werden, insbesondere im Hinblick auf die Membran, die zur Agitation eingesetzt wird. Weitere Einzelheiten und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Zeichnungen. In der Zeichnung zeigt:

- Figur 1 einen Schnitt durch eine einzelne Mikroreaktoranordnung;
- Figur 2 einen Schnitt durch zwei nebeneinander angeordnete Mikroreaktoranordnungen, die ein Mikroreaktorsystem bilden, wobei in dieser Figur die Bewegung der Membran verdeutlicht wird;
- Figur 3 eine Schnittdarstellung eines Mikroreaktorsystems mit vier einzelnen Mikroreaktoranordnungen, wobei hier der Mehrschichtaufbau deutlich wird;
- Figur 4 eine Ebene einer Schichtstruktur, im Bereich derer Ventile gebildet sind, indem zwei gegeneinander verschiebbare Schichten vorgesehen sind; und
- Figur 5 eine Ebene einer Schichtstruktur, aus der das Mikroreaktorsystem aufgebaut ist, wobei in dieser Schicht Zuleitungskapillaren gezeigt sind.

Figur 1 zeigt den prinzipiellen Aufbau einer Mikroreaktoranordnung 1 in einer Schnittebene entlang der Achse des Reaktionsbehälters 2. Der Reaktionsbehälter 2, der einen zylindrischen Innenraum aufweist, ist an seinem unteren Ende mit einer einlaufseitigen Fritte 4 und an seinem oberen Ende mit einer auslaufseitigen Fritte 5 verschlossen. Diese Fritten sind aus Polypropylen gebildet. Der Reaktionsbehälter 2 ist auf einem Grundkörper 11 aufgesetzt und gegenüber diesem Grundkörper 11 mittels einer Ringdichtung 11a abgedichtet. In dem Grundkörper 11 ist ein Zulaufkanal 6 ausgebildet, der einen Durchmesser aufweist, der etwa dem Innendurchmesser des Reaktionsraums 3 entspricht. An diesen Zulaufkanal 6 schließt sich nach unten ein unterer Zulauf 7 mit entsprechendem Querschnitt an, der in einem Einsatzteil 12

ausgebildet ist. Dieses Einsatzteil 12 ist in eine entsprechende Öffnung im unteren Bereich des Grundkörpers 11 eingeschraubt. Im Bereich der Verbindungsstelle zwischen Grundkörper 11 und Einsatzteil 12 ist eine Membran 9 eingelegt, die an ihrem Umfangsrand mittels einer O-Ringdichtung 9a abgedichtet ist. Diese Membran ist aus PTFE-Material gebildet. Sie ist hinsichtlich der Materialstärke so ausgelegt, daß sie in Richtung des Doppelpfeils 19 oszillieren kann.

In den Zulaufkanal 6, oberhalb der Membran 9, ist in den Grundkörper 11 ein seitlicher Zulaufkanal 8 ausgebildet, der als Reagenzien-Einlaß, durch den Strömungspfeil 10 angedeutet, dient. An der Außenseite ist der seitliche Zulauf 8 mit einer Teflon-Kapillare, mit dem Bezugszeichen 8a bezeichnet, verbunden.

Der untere Zulauf 7 ist mit einem Einlaßkanal 12a versehen; dieser Einlaßkanal 12a ist mit einer weiteren Teflon-Kapillare 12b verbunden. Über diese Teflon-Kapillare 12b kann in den unteren Zulauf 7 unterhalb der Membran 9 ein Hydraulikfluid zu- und abgeführt werden bzw. Druckluft und Vakuum angelegt werden.

An der Oberseite des Reaktorbehälters 2 ist ein sich verjüngender Anschlußstutzen 2a aufgesetzt, der einen Reaktorauslaß 23 bildet. Dieser Reaktorauslaß 23 wiederum ist mit einer Teflon-Kapillare 23a verbunden, die einen Verschuß mit Schlauchklemme 23b aufweist.

Der Grundkörper 11 ist aus Teflon gefertigt und das Einsatzteil 12 dieser Mikroreaktoranordnung 1 ist aus Edelstahl gefertigt, also aus Materialien, die chemisch gegen Säuren, Basen und Lösungsmittel resistent sind.

Zur festphasengestützten Synthese von Stoffen bzw. Reagenzien mittels dieser Mikroreaktoranordnung 1 der Figur 1 wird zunächst das Reagenz über die Teflon-Kapillare 8a und den seitlichen Zulauf 8 in den Vorraum 6 überführt. Über diesen seitlichen Zulauf 8 können auch zusätzlich Lösungsmittel in den Zulaufkanal 6 und in den Reaktionsraum 3 eingefüllt werden. Anschließend wird der seitliche Zulauf 8 über eine nicht näher dargestellte Ventilanordnung, oder eine einfache Klemmeinrichtung, an der Teflon-Kapillare 8a verschlossen. In dem Reaktionsraum 3 ist, etwa

über zwei Drittel dessen Höhe, Polymerharz 17 eingefüllt, das über die eingangsseitige und ausgangsseitige Fritte 4, 5 in dem Reaktionsraum 3 zurückgehalten werden.

Nach der Befüllung des Reaktionsraums 3 mit den Reagenzien und Lösungsmitteln werden auf die Unterseite der Membran 9 Impulse über ein Gas oder eine Flüssigkeit, das bzw. die über die Teflon-Kapillare 12b, den Einlaßkanal 12a und den unteren Zulauf 7 zugeführt werden, aufgebaut. Durch diese impulsmäßige Beaufschlagung der Membran 9 mit einem Gas oder einer Flüssigkeit wird die Membran 9 in oszillierende Bewegungen in Richtung des Doppelpfeils 19 versetzt, so daß die darüberliegende Flüssigkeit periodisch in den Reaktionsraum mit dem Polymerharz hinein- und herausgepumpt wird und das Harz durchwirbelt. Nach Abschluß dieses Durchmischungsvorgangs können dann die sich in dem Zulaufkanal 6 und dem Reaktionsraum 3 befindlichen Substanzen über den Anschlußstutzen 8a, den Reaktorauslaß 23 und die Teflon-Kapillare 23a entnommen werden, indem die Schlauchklemme 23b geöffnet wird und über die Teflon-Kapillare 8a und den seitlichen Zulauf 8 Spülflüssigkeit eingefüllt wird oder mittels Schutzgas-(Ar, N₂)-Druck herausgedrückt wird.

Um die Leistungsfähigkeit einer solchen Mikroreaktoranordnung 1 zu überprüfen, wurden Tests wie folgt durchgeführt:

Stark quellendes Harz, das unter der Bezeichnung Merrifield von der Firma Polymer Labs erhältlich ist, bei dem es sich um ein 1% vernetztes Polystyrol-Harz handelt, wurde mit Sudan-Rot in Dichlormethan (DCM) gefärbt und in den Reaktionsraum 3 eingefüllt. Das Volumen des verwendeten Reaktorbehälters 2 betrug etwa 1,5 ml. Anschließend wurde die Membran 9 mit einer Frequenz von 1 – 2 Hz oszilliert unter abwechselndem Anlegen von Druckluft und Vakuum an die Membran, und zwar über den unteren Zulauf 7. Das Waschen wurde vorgenommen, indem Dichloromethan über die Teflon-Kapillare 8a zugeführt wurde, und zwar in einer Menge von 10 ml über eine Zeitdauer von 10 Sekunden in einer ersten Stufe und dann Zuführen von Methanol durch die Harzkügelchen 17 in einer zweiten Stufe, wiederum über die Teflon-Kapillare 8a. Nach zwei solcher Zyklen, während denen jeweils 10 ml DCM und MeOH zugeführt wurde unter gleichzeitiger Agitation mittels der Membran 9, war das

Harz farblos. In einem dritten Waschzyklus wurde die über das Harz geführte Flüssigkeit (Methanol) gesammelt und auf Restbestandteile des Farbstoffes Sudan-Rot überprüft, indem diese Waschflüssigkeit vollständig verdampft wurde. Restbestandteile von Sudan-Rot konnten nicht nachgewiesen werden. Der gesamte Vorgang benötigte insgesamt zwei Minuten mit folgenden Zyklen:

- 10 ml DCM – 20 Sekunden Agitation
- 10 ml MeOH – 20 Sekunden Agitation
- 10 ml DCM – 20 Sekunden Agitation
- 20 ml MeOH – 20 Sekunden Agitation

Zur Vergleichsmessung wurde ein solcher Waschvorgang mit denselben Substanzen in einem Vortex-Schüttler durchgeführt. Erst nach vier Waschzyklen mit den entsprechenden Mengen an Waschflüssigkeit und insgesamt 20 Minuten konnte ein annähernd vergleichbares Ergebnis erreicht werden.

Diese Versuchsmessungen belegen, daß mit der in Figur 1 gezeigten Mikroreaktoranordnung der gesamte Vorgang um etwa einen Faktor 10 verglichen mit einem herkömmlichen Vortex-Schüttler verkürzt werden kann.

Basierend auf dem Prinzip der einzelnen Mikroreaktoranordnung 1, wie sie in Figur 1 dargestellt ist, können Mikroreaktorsysteme aufgebaut werden, die aus einer Anzahl einzelner Mikroreaktoren 1 bestehen. Ein Beispiel eines solchen Mikroreaktorsystems, zwei Reaktorbehälter 2 umfassend, ist in Figur 2 dargestellt. Die jeweiligen Reaktionsräume 3 dieser Reaktorbehälter 2 sind in Form von mit inerten Polymeren beschichteten Bohrungen in einer Aluminiumplatte 15 gebildet. Auch bei dieser Aluminiumplatte 15 ist auf der Oberseite eine PFA-Oberseitenplatte 14 aufgesetzt mit jeweils einer trichterförmigen Ausnehmung 14a, die in einem Reaktorauslaß 23 übergeht, in dem jeweils ein schematisch angedeutetes Auslaßventil 13 integriert ist. Unterhalb der Aluminiumplatte 15 befindet sich eine Zwischenplatte 22a, die ihrerseits von einer Bodenplatte 22 abgedeckt ist.

Zwischen der Aluminiumplatte 15 und der Oberseitenplatte 14 sowie zwischen der Aluminiumplatte 15 und der Zwischenplatte 22a ist jeweils eine poröse Schicht (Sieb

bzw. Fritte) 16 aus PFA, PTFE oder PP eingesetzt, das eine Maschenweite derart aufweisen, daß die Harzkügelchen 17 in dem Reaktionsraum 3 des Reaktionsbehälters 2 gehalten werden. Bei diesen Sieben 16 kann es sich um ein durchgehendes, in der jeweiligen Schicht angeordnetes Netz handeln, das mit der Oberseitenplatte 14 bzw. der Zwischenplatte 22a, die jeweils aus PFA, PTFE oder PP hergestellt sind, verschweißt sein kann derart, daß die einzelnen Reaktorbehälter 2 gegeneinander gedichtet sind.

In der Ebene zwischen der Zwischenplatte 22a und der Bodenplatte 22, die ebenfalls aus PFA, PTFE, FEP, PEEK oder beschichtetem Aluminium besteht, ist eine Folie eingelegt, die die jeweiligen Membran 18 bildet, die die Reaktionsräume 3 auf der Zulaufseite abschließen. Oberhalb dieser Membran 18 sind jeweilige Kapillar-Einlässe, mit dem Bezugszeichen 20 bezeichnet, vorgesehen, die dem seitlichen Zulauf 8 der Mikroreaktoranordnung der Figur 1 entsprechen. Unterhalb der Membran 18 sind in der PFA-Bodenplatte 22 Einlaßkanäle 21 zu sehen, die den Einlaßkanälen 12a der Mikroreaktoranordnung 1 der Figur 1 entsprechen. Die Membran kann wahlweise eingeklemmt oder mit der Zwischenplatte 22a oder mit der Bodenplatte 22 verschweißt sein.

Um die Kapillar-Einlässe 20 und die Einlaßkanäle 21 auszubilden, können die Zwischenplatte 22a und/oder die Bodenplatte 22 aus jeweils zwei Platten aufgebaut werden, wobei in der Trennebene zwischen diesen zwei Teilplatten die jeweiligen Kanäle geformt werden.

Ein linear gezeichnetes, sich aber dreidimensional ausdehnendes Mikroreaktorsystem (schematisch für eine $n \times m$ Matrix unter Zugrundelegung des prinzipiellen Aufbaus der Figuren 1 und 2 ist in weiterem Detail in Figur 3 gezeigt. Diese Anordnung umfaßt, entsprechend Figur 2, einen plattenförmigen Aufbau mit $n \times m$ vier Reaktionsräumen 3, von denen vier in der Skizze gezeigt sind, die wiederum durch Bohrungen in einer Fluorpolymer- bzw. Aluminiumplatte 15 gebildet sind. Im oberen und unteren Bereich der Reaktionsräume 3 sind jeweils Fritten 4, 5 eingesetzt, die eine solche Porosität aufweisen, daß sie die in die Reaktionsräume 3 eingefüllten Harzkügelchen im Reaktionsraum 3 zurückhalten.

Soweit die Bauteile der Anordnung der Figur 3 mit den Bauteilen der Anordnung der Figur 2 identisch oder mit diesen vergleichbar sind, sind in Figur 3 dieselben Bezugszeichen wie in Figur 2 verwendet.

Zusätzlich zu der Anordnung der Figur 2 ist oberhalb der Oberseitenplatte 14 eine zusätzliche Ventilplatte 24 aufgelegt, die in Richtung des Doppelpfeils 24a verschiebbar ist. Durch diese Verschiebung in Richtung des Doppelpfeils 24a können die jeweiligen Ventilöffnungen 13 so orientiert werden, daß sie einen Durchgang zwischen den trichterförmigen Ausnehmungen 14a und den Reaktorauslässen 23 bilden, während sie in einer dazu verschobenen Stellung den Durchgang unterbrechen. Somit können durch Betätigung dieser Ventilplatte 24 alle Reaktorauslässe 23 geöffnet oder verschlossen werden. Auf der Unterseite der Aluminiumplatte 15 schließt sich eine Membranhalteschicht 27 an, an der die Membran 18 verschweißt ist, in der auch die Kapillar-Einlässe 20 in dem Bereich oberhalb der Membran 18 ausgeführt sind. In der darunterliegenden Schicht 28 sind die vertikalen Zulaufkanäle, vergleichbar mit den Kanälen 8 der Anordnung der Figur 1, angeordnet, die in einer Zulaufschicht mit einem gemeinsamen, horizontal verlaufenden Verbindungskanal 30 in Verbindung stehen. Dieser gemeinsame Verbindungskanal 30 ist an seinen Zulaufenden mit A₁ bezeichnet.

In der Zulaufschicht sind neben den Zuläufen 8 bzw. dem Verbindungskanal 30 jeweils weitere Einlässe zu sehen, die zum einen mit dem Bezugszeichen 29 bezeichnet und darüber hinaus mit den Buchstaben B₁, B₂, B₃ und B₄ benannt sind. Diese weiteren Einlässe 29 führen ebenfalls über die Membranhalteschicht 27 in die Vorräume 6; sie sind zu den Zuläufen 8 versetzt angeordnet. Durch Verschieben der Platten 27 und 28 gegeneinander in unterschiedlichen Richtungen können die Vorräume 6 unterhalb der Reaktionsräume 3 entweder mit den Zuläufen 8 oder den Zuläufen 29 in Verbindung gebracht werden oder ganz geschlossen werden. Es ist aber auch eine diagonale Verschiebung der Platten gegeneinander so möglich, daß der Vorraum 6 gleichzeitig mit beiden Kanälen 8 und 29 in Verbindung gebracht werden kann, um unterschiedliche Reagenzien, Substanzen und/oder Lösungsmittel in den Bereich des Vorrums 6 und dem Reaktionsraum 3 einzubringen. Eine solche Verschiebbarkeit ist allgemein mit dem Doppelpfeil 31 gekennzeichnet.

Schließlich ist in Figur 3 unterhalb der Zulauf-Kapillarschicht 28 eine Grundplatte 32 vorgesehen, in der die gemeinsamen Einlaßkanäle 21, um ein Bewegungsfluid auf die Membranen 18 aufzubringen, ausgebildet sind. Durch dieses gemeinsame Kanalsystem 21 werden alle Membranen 18 in gleicher Weise mit einem Bewegungsfluid beaufschlagt, um diese Membranen in eine oszillierende Bewegung zu versetzen. Neben einer geeigneten Flüssigkeit kann dem Kanalsystem 21 über das Einlaufende, mit 21a bezeichnet, auch ein Gas, beispielsweise Druckluft/Vakuum zugeführt werden. Gas hat, im Gegensatz zu einer Flüssigkeit, den Vorteil, daß ohne externen Antrieb durch ein 3-Wege-Ventil das Gas entsprechend geführt werden kann.

Wie die Figur 3 verdeutlicht, ist aufgrund des schichtförmigen Aufbaus die Möglichkeit gegeben, Mikroreaktorsysteme aus einer großen Anzahl von Mikroreaktoranordnungen, die Volumina der Reaktionsräume mit Mengen von 0,1 bis 1,5 ml haben können, aufzubauen. Während die Figur 3 eine lineare Anordnung mit nur 4 Mikroreaktoranordnungen 1 zeigt, sind Matrixfelder möglich, die in der Größe praktisch nicht begrenzt sind, d.h. Felder von bis zu 16 x 24 oder mehr sind möglich, so daß sich im letzten Fall insgesamt 384 Reaktionsräume ergeben. Solche Mikroreaktorsysteme sind somit beliebig in der Größe und Anzahl auslegbar, ohne daß sich dadurch ein wesentlich erhöhter, konstruktiver Aufbau ergibt.

In Figur 4 ist eine Grundplatte 15 gezeigt, wobei die jeweiligen durchgezogenen Kreise die Lage der Reaktionsräume 3 angeben. Die Kreise in unterbrochener Linie zeigen die Lage der Zulaufkapillarschicht mit den jeweiligen Vorraumquerschnitten 6. Im Bereich dieser Vorräume 6 enden jeweils die seitlichen Zuläufe 8, die mit einem jeweiligen Verbindungskanal 30 gemeinsam in Verbindung stehen, sowie die jeweiligen Einlässe 29, die mit einem jeweiligen Verbindungskanal 30a in Verbindung stehen. Wie anhand der Figur 4 zu erkennen ist, sind die jeweiligen Zuläufe 8 der einer Reihe zugeordneten Reaktionsräume 3 mit einem gemeinsamen Zulaufkanal 30 verbunden, während die Einlässe 29 der jeweils in einer Spalte angeordneten Reaktionsräume 3 mit einem gemeinsamen Zulaufkanal 30a verbunden sind. Anhand der schematischen Darstellung der Figur 4 ist zu erkennen, daß je nach Verschieberichtung der Platte 15 und der darunterliegenden Membranhalteschicht 27 entweder die jeweiligen Zuläufe 8 oder die jeweiligen Einlässe 29 mit dem Reaktionsraum 3 in

Verbindung gebracht werden können, oder aber, beispielsweise durch eine diagonale Verschiebung der Platten gegeneinander, beide Zuläufe mit den Reaktionsräumen 3 verbindbar sind. Entsprechend können durch eine Verschiebung in entgegengesetzter Richtung die Zuläufe hinsichtlich deren Verbindung mit den Reaktionsräumen unterbrochen werden.

In der Figur 5 ist nun eine Platte gezeigt, bei der es sich um eine Platte handeln kann, die die Schicht 28 in Figur 3 bildet. Mit dem Bezugszeichen 33 (bzw. 8 in Figur 3) sind jeweils Zuläufe, die beispielsweise einen Durchmesser von 100 µm haben können, bezeichnet. Die Zuläufe 33, die einem jeweiligen Reaktionsraum zugeordnet sind, sind jeweils reihen- oder zeilenweise mit einem Zulauf-Querkanal 34 (entspricht dem Zulaufkanal 30 in Figur 3) verbunden, dessen Breite vorzugsweise 400 µm beträgt. Senkrecht zu diesen Zulauf-Querkanälen 34 sind Zulauf-Längskanäle 35 angedeutet, die in einer darunterliegenden Schicht ausgebildet sind und mit den Zuläufen 29 in Figur 3 in Verbindung stehen. Jeder der Zulauf-Querkanäle 34 besitzt auf seiner Einlaßseite ein Ventil 38 und auf seiner Auslaßseite ein Ventil 39. Bei den Ventilen 38 handelt es sich um Dreiwegeventile, während die Ventile 39 einfache Absperrventile sind. Über die Dreiwegeventile 38 kann zwischen einem Zulauf 36 für Reagenzien und einem Zulauf 37 für Reagenzien oder Argon umgeschaltet werden. Über diese Ventile 38 können somit zwei verschiedene Reagenzien den jeweiligen Reaktionsräumen einer Zeile zugeführt werden. Die Zuführung von Argon über den Zulauf 37 kann dann erforderlich sein, wenn die Reaktoren entleert werden sollen. Zum Entleeren oder Spülen der Kapillaren können die Absperrventile 39 geöffnet und/oder verschlossen werden. Eine entsprechende Kanalanordnung, wie sie in Figur 4 zu sehen ist, die den Reaktionsräumen der Mikroreaktoranordnungen einer Zeile zugeordnet sind, können in entsprechender Weise, ebenfalls mit den Ventilen einlaufseitig und auslaufseitig, den Zulauf-Längskanälen 35 in einer darunter oder darüberliegenden Ebene zugeordnet werden. Anhand der schematischen Darstellung der Figur 5 ist ersichtlich, daß mit einfachen Mitteln und unter einem relativ geringen, konstruktiven Aufwand Reagenzien synchron zeilen- und spaltenweise mehreren Mikroreaktoren einer Matrix für eine kombinatorische Synthese zugeführt werden können.

PATENTANSPRÜCHE

1. Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese mit mindestens einem Mikroreaktor, der einen Reaktionsraum mit mindestens einem Zulauf und einem Ablauf aufweist, wobei der Reaktionsraum zum Teil mit einem festen Trägermaterial gefüllt ist, wobei im Bereich des Zulaufs und des Ablaufs jeweils eine Fritte den Reaktionsraum abschließt und wobei über mindestens einen Einlaß Lösungsmittel und/oder Reagenzien zuführbar sind, dadurch gekennzeichnet,

daß einströmseitig der dem Zulauf (6; 20) zugeordneten Fritte (4; 16) eine flüssigkeits- und gasdichte Membran (18) angeordnet ist,

daß der Einlaß (6; 20) zwischen Membran (18) und Fritte (4; 16) positioniert ist und

daß auf der dem Reaktionsraum (3) abgewandten Seite der Membran (18) eine diese, in Form von oszillierenden Auslenkungen, bewegend Einrichtung vorgesehen ist.
2. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (18) in Bezug auf das Volumen des Reaktionsraums (3) derart ausgelegt ist, daß pro auslenkende Bewegung oder Hub der Membran (18) 5 bis 50% des Volumens des Reaktionsraums (3) verdrängbar sind und so die im Reaktionsraum (3) enthaltende Flüssigkeit zur Spülung und/oder Agitation des im Reaktionsraum (3) befindlichen Trägermaterials (17) bewegbar ist.
3. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß 10 bis 25% des Volumens verdrängbar ist.
4. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fläche der Membran (18) mindestens der Fläche des Durchmessers des Reaktionsraums (3) entspricht.

5. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (18) aus Fluorpolymeren, insbesondere PTFE, FEP oder PFA gefertigt ist.
6. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Membran (18) 100 µm – 500 µm beträgt.
7. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich des Zulaufs (6; 20) und/oder des Ablaufs (23) des Reaktionsraums (3) jeweils ein Ventil (23b) angeordnet ist.
8. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fritten (4, 5; 16) für Flüssigkeiten durchlässig und für Polymerharze undurchlässig sind.
9. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Fritten (4, 5; 16) aus Polymermaterialien, insbesondere PTFE (Polytetrafluorethylen), PFA (Perfluoroalkoxyalcan-Copolymer), FEP (Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer), PP (Polypropylen) gebildet sind, mit einer offenen Porosität von 2 – 250 µm.
10. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die die Membran (18) bewegende Einrichtung wechselweise auf die Membran (18) Gasdruck aufbringt und Vakuum anlegt.
11. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest der Reaktionsraum (3) aus einem polymeren Material, insbesondere aus PTFE, PFA, FEP und PP, gebildet ist.
12. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsraum (3) zwischen den beiden Fritten (4, 5) ein Volumen im Bereich von 0,1 bis 10 ml, vorzugsweise 0,2 bis 2 ml, aufweist.
13. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dem Reaktionsraum (3) eine Heizeinrichtung zugeordnet ist.

14. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsraum (3) durch eine wärmeleitende Ummantelung umgeben ist, die mit der Heizeinrichtung beheizbar ist.
15. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die wärmeleitende Ummantelung mit einer Kühleinrichtung kühlbar ist.
16. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wand des Reaktionsraums (3) das Ende einer Lichtleitform integriert ist.
17. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wand des Reaktionsraums (3) ein optisches Fenster integriert ist.
18. Mikroreaktorsystem mit einzelnen Mikroreaktoranordnungen (1), wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 17 beansprucht sind, die in einer Matrixform aus n Spalten und m Zeilen angeordnet sind, wobei n und m ganzzahlige Werte annehmen.
19. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreaktoranordnungen (1) in eine Plattenstruktur aus einzelnen plattenförmigen Schichten (14, 15, 22, 24, 27, 28) eingearbeitet sind, die senkrecht zu den Achsen der Reaktorräume geschichtet sind.
20. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Zulaufseite zu den einzelnen Reaktorordnungen (1) zumindest zeilenweise oder spaltenweise jeweils eine gemeinsame Gaszufuhr und/oder gemeinsame Zufuhr für Lösungsmitteln und/oder Reagenzien vorgesehen ist.
21. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweiligen Membranen (18) der einzelnen Mikroreaktoranordnungen durch eine zwischen zwei Platten angeordnete Membranfolie gebildet sind.
22. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventile im Bereich des Zulaufs und/oder des Ablaufs jeweils durch zwei verschiebbare Platten gebildet sind, die jeweils einem Mikroreaktor zugeordnete Ventilöffnungen aufweisen, die in einer Stellung der Platten zueinander einen

Durchfluß freigeben und in einer anderen Stellung der beiden Platten zueinander einen Durchfluß sperren.

23. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsräume (3) der einzelnen Mikroreaktoranordnungen (1) durch Bohrungen in einer plattenförmigen Schicht (15) gebildet sind.

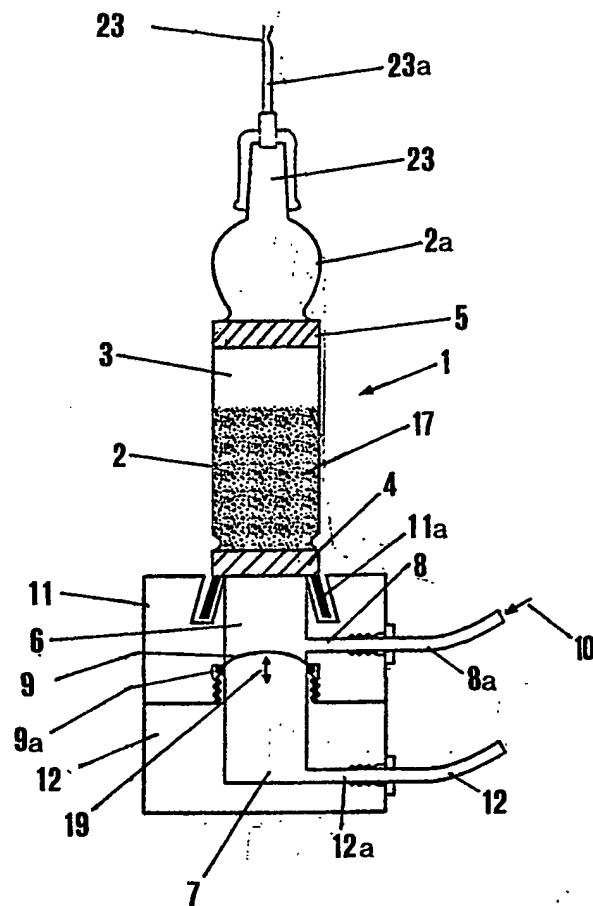


FIG. 1

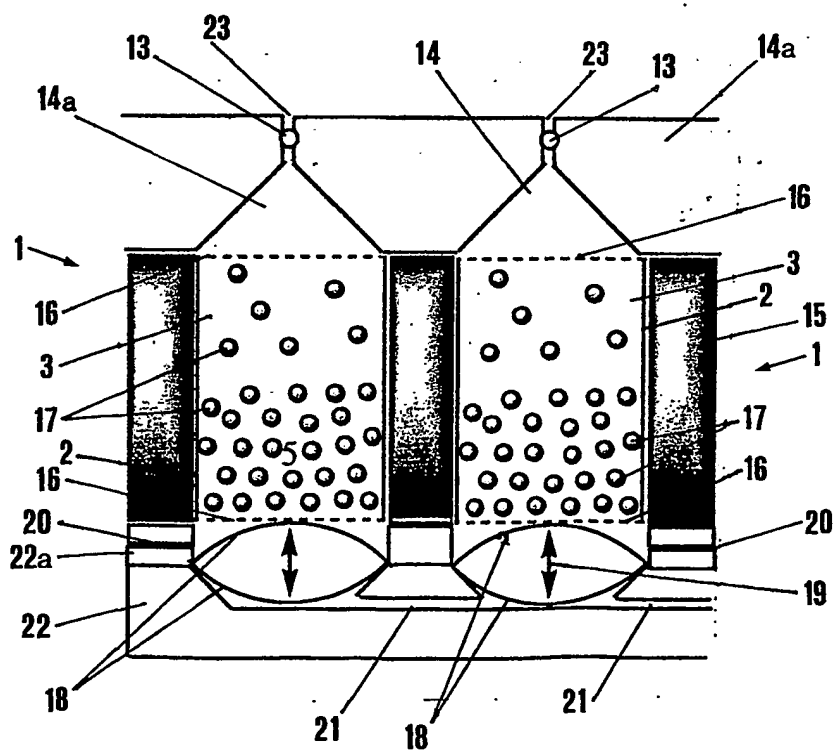


FIG. 2

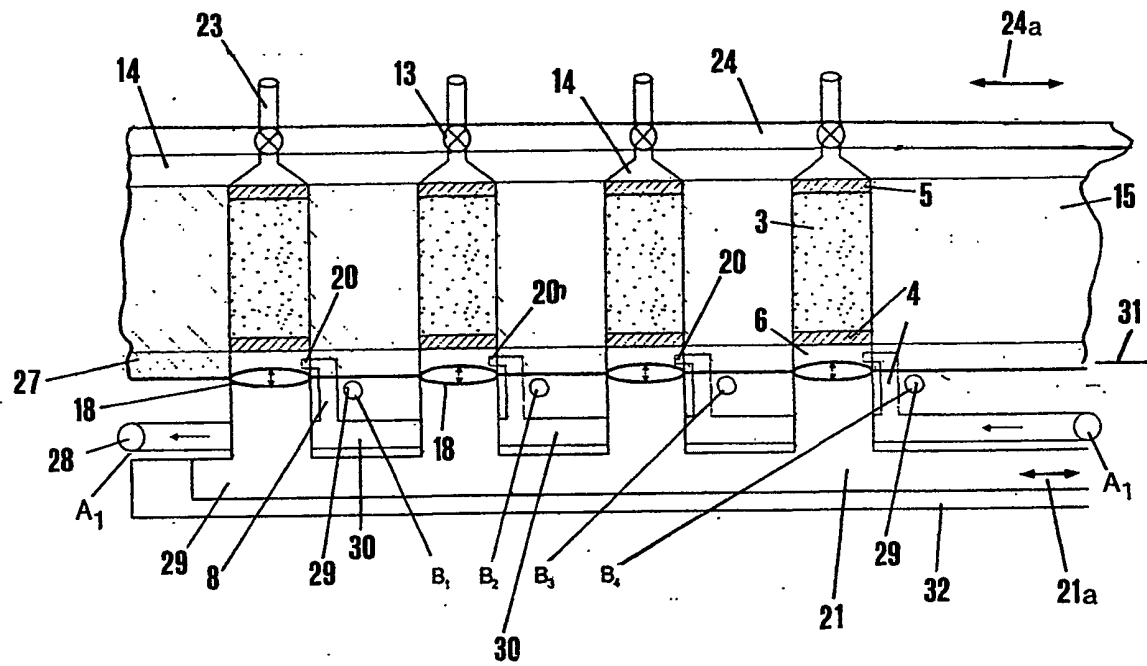


FIG. 3

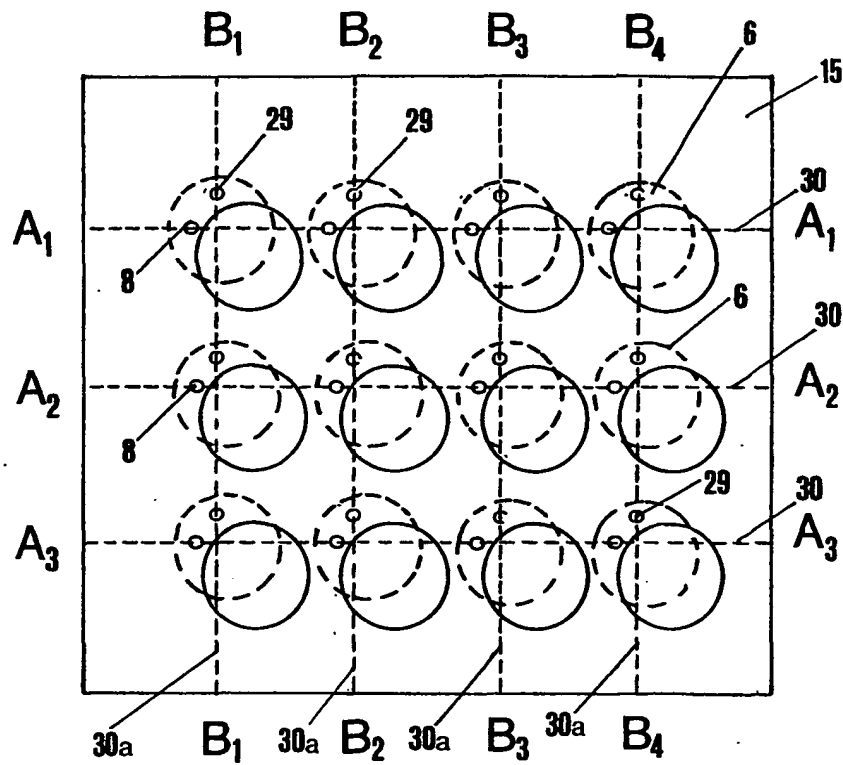


FIG. 4

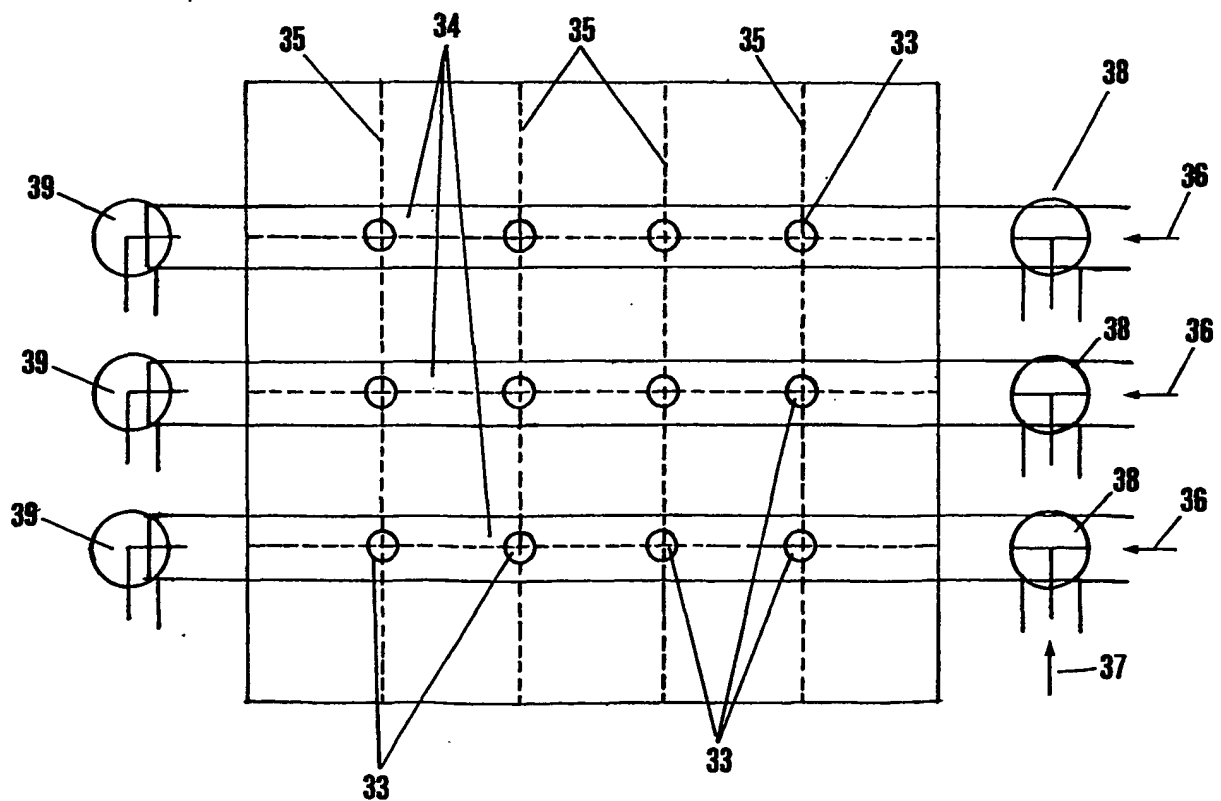


FIG. 5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verbindung gebracht werden können, oder aber, beispielsweise durch eine diagonale Verschiebung der Platten gegeneinander, beide Zuläufe mit den Reaktionsräumen 3 verbindbar sind. Entsprechend können durch eine Verschiebung in entgegengesetzter Richtung die Zuläufe hinsichtlich deren Verbindung mit den Reaktionsräumen unterbrochen werden.

In der Figur 5 ist nun eine Platte gezeigt, bei der es sich um eine Platte handeln kann, die die Schicht 28 in Figur 3 bildet. Mit dem Bezugszeichen 33 (bzw. 8 in Figur 3) sind jeweils Zuläufe, die beispielsweise einen Durchmesser von 100 µm haben können, bezeichnet. Die Zuläufe 33, die einem jeweiligen Reaktionsraum zugeordnet sind, sind jeweils reihen- oder zeilenweise mit einem Zulauf-Querkanal 34 (entspricht dem Zulaufkanal 30 in Figur 3) verbunden, dessen Breite vorzugsweise 400 µm beträgt. Senkrecht zu diesen Zulauf-Querkanälen 34 sind Zulauf-Längskanäle 35 angedeutet, die in einer darunterliegenden Schicht ausgebildet sind und mit den Zuläufen 29 in Figur 3 in Verbindung stehen. Jeder der Zulauf-Querkanäle 34 besitzt auf seiner Einlaßseite ein Ventil 38 und auf seiner Auslaßseite ein Ventil 39. Bei den Ventilen 38 handelt es sich um Dreiwegeventile, während die Ventile 39 einfache Absperrventile sind. Über die Dreiwegeventile 38 kann zwischen einem Zulauf 36 für Reagenzien und einem Zulauf 37 für Reagenzien oder Argon umgeschaltet werden. Über diese Ventile 38 können somit zwei verschiedene Reagenzien den jeweiligen Reaktionsräumen einer Zeile zugeführt werden. Die Zuführung von Argon über den Zulauf 37 kann dann erforderlich sein, wenn die Reaktoren entleert werden sollen. Zum Entleeren oder Spülen der Kapillaren können die Absperrventile 39 geöffnet und/oder verschlossen werden. Eine entsprechende Kanalanordnung, wie sie in Figur 4 zu sehen ist, die den Reaktionsräumen der Mikroreaktoranordnungen einer Zeile zugeordnet sind, können in entsprechender Weise, ebenfalls mit den Ventilen einlaufseitig und auslaufseitig, den Zulauf-Längskanälen 35 in einer darunter oder darüberliegenden Ebene zugeordnet werden. Anhand der schematischen Darstellung der Figur 5 ist ersichtlich, daß mit einfachen Mitteln und unter einem relativ geringen, konstruktiven Aufwand Reagenzien synchron zeilen- und spaltenweise mehreren Mikroreaktoren einer Matrix für eine kombinatorische Synthese zugeführt werden können.

Schließlich ist in Figur 3 unterhalb der Zulauf-Kapillarschicht 28 eine Grundplatte 32 vorgesehen, in der die gemeinsamen Einlaßkanäle 21, um ein Bewegungsfluid auf die Membranen 18 aufzubringen, ausgebildet sind. Durch dieses gemeinsame Kanalsystem 21 werden alle Membranen 18 in gleicher Weise mit einem Bewegungsfluid beaufschlagt, um diese Membranen in eine oszillierende Bewegung zu versetzen. Neben einer geeigneten Flüssigkeit kann dem Kanalsystem 21 über das Einlaufende, mit 21a bezeichnet, auch ein Gas, beispielsweise Druckluft/Vakuum zugeführt werden. Gas hat, im Gegensatz zu einer Flüssigkeit, den Vorteil, daß ohne externen Antrieb durch ein 3-Wege-Ventil das Gas entsprechend geführt werden kann.

Wie die Figur 3 verdeutlicht, ist aufgrund des schichtförmigen Aufbaus die Möglichkeit gegeben, Mikroreaktorsysteme aus einer großen Anzahl von Mikroreaktoranordnungen, die Volumina der Reaktionsräume mit Mengen von 0,1 bis 1,5 ml haben können, aufzubauen. Während die Figur 3 eine lineare Anordnung mit nur 4 Mikroreaktoranordnungen 1 zeigt, sind Matrixfelder möglich, die in der Größe praktisch nicht begrenzt sind, d.h. Felder von bis zu 16 x 24 oder mehr sind möglich, so daß sich im letzten Fall insgesamt 384 Reaktionsräume ergeben. Solche Mikroreaktorsysteme sind somit beliebig in der Größe und Anzahl auslegbar, ohne daß sich dadurch ein wesentlich erhöhter, konstruktiver Aufbau ergibt.

In Figur 4 ist eine Grundplatte 15 gezeigt, wobei die jeweiligen durchgezogenen Kreise die Lage der Reaktionsräume 3 angeben. Die Kreise in unterbrochener Linie zeigen die Lage der Zulaufkapillarschicht mit den jeweiligen Vorraumquerschnitten 6. Im Bereich dieser Vorräume 6 enden jeweils die seitlichen Zuläufe 8, die mit einem jeweiligen Verbindungskanal 30 gemeinsam in Verbindung stehen, sowie die jeweiligen Einlässe 29, die mit einem jeweiligen Verbindungskanal 30a in Verbindung stehen. Wie anhand der Figur 4 zu erkennen ist, sind die jeweiligen Zuläufe 8 der einer Reihe zugeordneten Reaktionsräume 3 mit einem gemeinsamen Zulaufkanal 30 verbunden, während die Einlässe 29 der jeweils in einer Spalte angeordneten Reaktionsräume 3 mit einem gemeinsamen Zulaufkanal 30a verbunden sind. Anhand der schematischen Darstellung der Figur 4 ist zu erkennen, daß je nach Verschieberichtung der Platte 15 und der darunterliegenden Membranhalteschicht 27 entweder die jeweiligen Zuläufe 8 oder die jeweiligen Einlässe 29 mit dem Reaktionsraum 3 in

Soweit die Bauteile der Anordnung der Figur 3 mit den Bauteilen der Anordnung der Figur 2 identisch oder mit diesen vergleichbar sind, sind in Figur 3 dieselben Bezugszeichen wie in Figur 2 verwendet.

Zusätzlich zu der Anordnung der Figur 2 ist oberhalb der Oberseitenplatte 14 eine zusätzliche Ventilplatte 24 aufgelegt, die in Richtung des Doppelpfeils 24a verschiebbar ist. Durch diese Verschiebung in Richtung des Doppelpfeils 24a können die jeweiligen Ventilöffnungen 13 so orientiert werden, daß sie einen Durchgang zwischen den trichterförmigen Ausnehmungen 14a und den Reaktorauslässen 23 bilden, während sie in einer dazu verschobenen Stellung den Durchgang unterbrechen. Somit können durch Betätigung dieser Ventilplatte 24 alle Reaktorauslässe 23 geöffnet oder verschlossen werden. Auf der Unterseite der Aluminiumplatte 15 schließt sich eine Membranhalteschicht 27 an, an der die Membran 18 verschweißt ist, in der auch die Kapillar-Einlässe 20 in dem Bereich oberhalb der Membran 18 ausgeführt sind. In der darunterliegenden Schicht 28 sind die vertikalen Zulaufkanäle, vergleichbar mit den Kanälen 8 der Anordnung der Figur 1, angeordnet, die in einer Zulaufschicht mit einem gemeinsamen, horizontal verlaufenden Verbindungskanal 30 in Verbindung stehen. Dieser gemeinsame Verbindungskanal 30 ist an seinen Zulaufenden mit A₁ bezeichnet.

In der Zulaufschicht sind neben den Zuläufen 8 bzw. dem Verbindungskanal 30 jeweils weitere Einlässe zu sehen, die zum einen mit dem Bezugszeichen 29 bezeichnet und darüber hinaus mit den Buchstaben B₁, B₂, B₃ und B₄ benannt sind. Diese weiteren Einlässe 29 führen ebenfalls über die Membranhalteschicht 27 in die Vorräume 6; sie sind zu den Zuläufen 8 versetzt angeordnet. Durch Verschieben der Platten 27 und 28 gegeneinander in unterschiedlichen Richtungen können die Vorräume 6 unterhalb der Reaktionsräume 3 entweder mit den Zuläufen 8 oder den Zuläufen 29 in Verbindung gebracht werden oder ganz geschlossen werden. Es ist aber auch eine diagonale Verschiebung der Platten gegeneinander so möglich, daß der Vorraum 6 gleichzeitig mit beiden Kanälen 8 und 29 in Verbindung gebracht werden kann, um unterschiedliche Reagenzien, Substanzen und/oder Lösungsmittel in den Bereich des Vorraums 6 und dem Reaktionsraum 3 einzubringen. Eine solche Verschiebemöglichkeit ist allgemein mit dem Doppelpfeil 31 gekennzeichnet.

bzw. Fritte) 16 aus PFA, PTFE oder PP eingesetzt, das eine Maschenweite derart aufweisen, daß die Harzkügelchen 17 in dem Reaktionsraum 3 des Reaktionsbehälters 2 gehalten werden. Bei diesen Sieben 16 kann es sich um ein durchgehendes, in der jeweiligen Schicht angeordnetes Netz handeln, das mit der Oberseitenplatte 14 bzw. der Zwischenplatte 22a, die jeweils aus PFA, PTFE oder PP hergestellt sind, verschweißt sein kann derart, daß die einzelnen Reaktorbehälter 2 gegeneinander gedichtet sind.

In der Ebene zwischen der Zwischenplatte 22a und der Bodenplatte 22, die ebenfalls aus PFA, PTFE, FEP, PEEK oder beschichtetem Aluminium besteht, ist eine Folie eingelegt, die die jeweiligen Membran 18 bildet, die die Reaktionsräume 3 auf der Zulaufseite abschließen. Oberhalb dieser Membran 18 sind jeweilige Kapillareinlässe, mit dem Bezugszeichen 20 bezeichnet, vorgesehen, die dem seitlichen Zulauf 8 der Mikroreaktoranordnung der Figur 1 entsprechen. Unterhalb der Membran 18 sind in der PFA-Bodenplatte 22 Einlaßkanäle 21 zu sehen, die den Einlaßkanälen 12a der Mikroreaktoranordnung 1 der Figur 1 entsprechen. Die Membran kann wahlweise eingeklemmt oder mit der Zwischenplatte 22a oder mit der Bodenplatte 22 verschweißt sein.

Um die Kapillareinlässe 20 und die Einlaßkanäle 21 auszubilden, können die Zwischenplatte 22a und/oder die Bodenplatte 22 aus jeweils zwei Platten aufgebaut werden, wobei in der Trennebene zwischen diesen zwei Teilplatten die jeweiligen Kanäle geformt werden.

Ein linear gezeichnetes, sich aber dreidimensional ausdehnendes Mikroreaktorsystem (schematisch für eine $n \times m$ Matrix unter Zugrundelegung des prinzipiellen Aufbaus der Figuren 1 und 2 ist in weiterem Detail in Figur 3 gezeigt. Diese Anordnung umfaßt, entsprechend Figur 2, einen plattenförmigen Aufbau mit $n \times m$ vier Reaktionsräumen 3, von denen vier in der Skizze gezeigt sind, die wiederum durch Bohrungen in einer Fluorpolymer- bzw. Aluminiumplatte 15 gebildet sind. Im oberen und unteren Bereich der Reaktionsräume 3 sind jeweils Fritten 4, 5 eingesetzt, die eine solche Porosität aufweisen, daß sie die in die Reaktionsräume 3 eingefüllten Harzkügelchen im Reaktionsraum 3 zurückhalten.

Harz farblos. In einem dritten Waschzyklus wurde die über das Harz geführte Flüssigkeit (Methanol) gesammelt und auf Restbestandteile des Farbstoffes Sudan-Rot überprüft, indem diese Waschflüssigkeit vollständig verdampft wurde. Restbestandteile von Sudan-Rot konnten nicht nachgewiesen werden. Der gesamte Vorgang benötigte insgesamt zwei Minuten mit folgenden Zyklen:

- 10 ml DCM – 20 Sekunden Agitation
- 10 ml MeOH – 20 Sekunden Agitation
- 10 ml DCM – 20 Sekunden Agitation
- 20 ml MeOH – 20 Sekunden Agitation

Zur Vergleichsmessung wurde ein solcher Waschvorgang mit denselben Substanzen in einem Vortex-Schüttler durchgeführt. Erst nach vier Waschzyklen mit den entsprechenden Mengen an Waschflüssigkeit und insgesamt 20 Minuten konnte ein annähernd vergleichbares Ergebnis erreicht werden.

Diese Versuchsmessungen belegen, daß mit der in Figur 1 gezeigten Mikroreaktoranordnung der gesamte Vorgang um etwa einen Faktor 10 verglichen mit einem herkömmlichen Vortex-Schüttler verkürzt werden kann.

Basierend auf dem Prinzip der einzelnen Mikroreaktoranordnung 1, wie sie in Figur 1 dargestellt ist, können Mikroreaktorsysteme aufgebaut werden, die aus einer Anzahl einzelner Mikroreaktoren 1 bestehen. Ein Beispiel eines solchen Mikroreaktorsystems, zwei Reaktorbehälter 2 umfassend, ist in Figur 2 dargestellt. Die jeweiligen Reaktionsräume 3 dieser Reaktorbehälter 2 sind in Form von mit inerten Polymeren beschichteten Bohrungen in einer Aluminiumplatte 15 gebildet. Auch bei dieser Aluminiumplatte 15 ist auf der Oberseite eine PFA-Oberseitenplatte 14 aufgesetzt mit jeweils einer trichterförmigen Ausnehmung 14a, die in einem Reaktorauslaß 23 übergeht, in dem jeweils ein schematisch angedeutetes Auslaßventil 13 integriert ist. Unterhalb der Aluminiumplatte 15 befindet sich eine Zwischenplatte 22a, die ihrerseits von einer Bodenplatte 22 abgedeckt ist.

Zwischen der Aluminiumplatte 15 und der Oberseitenplatte 14 sowie zwischen der Aluminiumplatte 15 und der Zwischenplatte 22a ist jeweils eine poröse Schicht (Sieb

über zwei Drittel dessen Höhe, Polymerharz 17 eingefüllt, das über die eingangsseitige und ausgangsseitige Fritte 4, 5 in dem Reaktionsraum 3 zurückgehalten werden.

Nach der Befüllung des Reaktionsraums 3 mit den Reagenzien und Lösungsmitteln werden auf die Unterseite der Membran 9 Impulse über ein Gas oder eine Flüssigkeit, das bzw. die über die Teflon-Kapillare 12b, den Einlaßkanal 12a und den unteren Zulauf 7 zugeführt werden, aufgebaut. Durch diese impulsmäßige Beaufschlagung der Membran 9 mit einem Gas oder einer Flüssigkeit wird die Membran 9 in oszillierende Bewegungen in Richtung des Doppelpfeils 19 versetzt, so daß die darüberliegende Flüssigkeit periodisch in den Reaktionsraum mit dem Polymerharz hinein- und herausgepumpt wird und das Harz durchwirbelt. Nach Abschluß dieses Durchmischungsvorgangs können dann die sich in dem Zulaufkanal 6 und dem Reaktionsraum 3 befindlichen Substanzen über den Anschlußstutzen 8a, den Reaktorauslaß 23 und die Teflon-Kapillare 23a entnommen werden, indem die Schlauchklemme 23b geöffnet wird und über die Teflon-Kapillare 8a und den seitlichen Zulauf 8 Spülflüssigkeit eingefüllt wird oder mittels Schutzgas-(Ar, N₂)-Druck herausgedrückt wird.

Um die Leistungsfähigkeit einer solchen Mikroreaktoranordnung 1 zu überprüfen, wurden Tests wie folgt durchgeführt:

Stark quellendes Harz, das unter der Bezeichnung Merrifield von der Firma Polymer Labs erhältlich ist, bei dem es sich um ein 1% vernetztes Polystyrol-Harz handelt, wurde mit Sudan-Rot in Dichlormethan (DCM) gefärbt und in den Reaktionsraum 3 eingefüllt. Das Volumen des verwendeten Reaktorbehälters 2 betrug etwa 1,5 ml. Anschließend wurde die Membran 9 mit einer Frequenz von 1 – 2 Hz oszilliert unter abwechselndem Anlegen von Druckluft und Vakuum an die Membran, und zwar über den unteren Zulauf 7. Das Waschen wurde vorgenommen, indem Dichloromethan über die Teflon-Kapillare 8a zugeführt wurde, und zwar in einer Menge von 10 ml über eine Zeitdauer von 10 Sekunden in einer ersten Stufe und dann Zuführen von Methanol durch die Harzkügelchen 17 in einer zweiten Stufe, wiederum über die Teflon-Kapillare 8a. Nach zwei solcher Zyklen, während denen jeweils 10 ml DCM und MeOH zugeführt wurde unter gleichzeitiger Agitation mittels der Membran 9, war das

ausgebildet ist. Dieses Einsatzteil 12 ist in eine entsprechende Öffnung im unteren Bereich des Grundkörpers 11 eingeschraubt. Im Bereich der Verbindungsstelle zwischen Grundkörper 11 und Einsatzteil 12 ist eine Membran 9 eingelegt, die an ihrem Umfangsrand mittels einer O-Ringdichtung 9a abgedichtet ist. Diese Membran ist aus PTFE-Material gebildet. Sie ist hinsichtlich der Materialstärke so ausgelegt, daß sie in Richtung des Doppelpfeils 19 oszillieren kann.

In den Zulaufkanal 6, oberhalb der Membran 9, ist in den Grundkörper 11 ein seitlicher Zulaufkanal 8 ausgebildet, der als Reagenzien-Einlaß, durch den Strömungspfeil 10 angedeutet, dient. An der Außenseite ist der seitliche Zulauf 8 mit einer Teflon-Kapillare, mit dem Bezugszeichen 8a bezeichnet, verbunden.

Der untere Zulauf 7 ist mit einem Einlaßkanal 12a versehen; dieser Einlaßkanal 12a ist mit einer weiteren Teflon-Kapillare 12b verbunden. Über diese Teflon-Kapillare 12b kann in den unteren Zulauf 7 unterhalb der Membran 9 ein Hydraulikfluid zu- und abgeführt werden bzw. Druckluft und Vakuum angelegt werden.

An der Oberseite des Reaktorbehälters 2 ist ein sich verjüngender Anschlußstutzen 2a aufgesetzt, der einen Reaktorauslaß 23 bildet. Dieser Reaktorauslaß 23 wiederum ist mit einer Teflon-Kapillare 23a verbunden, die einen Verschluß mit Schlauchklemme 23b aufweist.

Der Grundkörper 11 ist aus Teflon gefertigt und das Einsatzteil 12 dieser Mikroreaktoranordnung 1 ist aus Edelstahl gefertigt, also aus Materialien, die chemisch gegen Säuren, Basen und Lösungsmittel resistent sind.

Zur festphasengestützten Synthese von Stoffen bzw. Reagenzien mittels dieser Mikroreaktoranordnung 1 der Figur 1 wird zunächst das Reagenz über die Teflon-Kapillare 8a und den seitlichen Zulauf 8 in den Vorraum 6 überführt. Über diesen seitlichen Zulauf 8 können auch zusätzlich Lösungsmittel in den Zulaufkanal 6 und in den Reaktionsraum 3 eingefüllt werden. Anschließend wird der seitliche Zulauf 8 über eine nicht näher dargestellte Ventilanordnung, oder eine einfache Klemmeinrichtung, an der Teflon-Kapillare 8a verschlossen. In dem Reaktionsraum 3 ist, etwa

In der vorstehenden Beschreibung sind Mikroreaktoranordnungen mit Volumina der Reaktionsräume im Bereich von 0,1 bis 10 ml, vorzugsweise von 0,2 bis 2 ml, angegeben. Der prinzipielle Aufbau der Mikroreaktoren kann aber auch auf Reaktoren mit Volumina von bis zu einigen 100 ml übertragen werden, insbesondere im Hinblick auf die Membran, die zur Agitation eingesetzt wird. Weitere Einzelheiten und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Zeichnungen. In der Zeichnung zeigt:

- Figur 1 einen Schnitt durch eine einzelne Mikroreaktoranordnung;
- Figur 2 einen Schnitt durch zwei nebeneinander angeordnete Mikroreaktoranordnungen, die ein Mikroreaktorsystem bilden, wobei in dieser Figur die Bewegung der Membran verdeutlicht wird;
- Figur 3 eine Schnittdarstellung eines Mikroreaktorsystems mit vier einzelnen Mikroreaktoranordnungen, wobei hier der Mehrschichtaufbau deutlich wird;
- Figur 4 eine Ebene einer Schichtstruktur, im Bereich derer Ventile gebildet sind, indem zwei gegeneinander verschiebbare Schichten vorgesehen sind; und
- Figur 5 eine Ebene einer Schichtstruktur, aus der das Mikroreaktorsystem aufgebaut ist, wobei in dieser Schicht Zuleitungskapillaren gezeigt sind.

Figur 1 zeigt den prinzipiellen Aufbau einer Mikroreaktoranordnung 1 in einer Schnittebene entlang der Achse des Reaktionsbehälters 2. Der Reaktionsbehälter 2, der einen zylindrischen Innenraum aufweist, ist an seinem unteren Ende mit einer einlaufseitigen Fritte 4 und an seinem oberen Ende mit einer auslaufseitigen Fritte 5 verschlossen. Diese Fritten sind aus Polypropylen gebildet. Der Reaktionsbehälter 2 ist auf einem Grundkörper 11 aufgesetzt und gegenüber diesem Grundkörper 11 mittels einer Ringdichtung 11a abgedichtet. In dem Grundkörper 11 ist ein Zulaufkanal 6 ausgebildet, der einen Durchmesser aufweist, der etwa dem Innendurchmesser des Reaktionsraums 3 entspricht. An diesen Zulaufkanal 6 schließt sich nach unten ein unterer Zulauf 7 mit entsprechendem Querschnitt an, der in einem Einsatzteil 12

In einer Ausführungsform stellen diese Reaktionsräume eine Matte mit zylindrischen Ausbuchtungen dar, welche als ganzes mit dem darin gebrauchsfertig eingeschweißten Harz, das in an sich bekannter Weise für die Festphasensynthese von neuen Molekülen vorbereitet ist, ein für den einmaligen Gebrauch bestimmtes Verbrauchsmaterial ist.

Weiterhin kann ein Mikroreaktionssystem aufgebaut werden, dessen Auslässe der Reaktionsgefäße im Abspalt-Modus eine direkte Überführung der edukthaltigen Lösung über einen Adapter-Aufsatz in eine Standard-Mikrotiterplatte ermöglicht.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine Mikroreaktoranordnung bzw. ein Mikroreaktorsystem zur festphasengebundenen Synthese von neuen Molekülen und Wirkstoffen, wobei folgende Merkmale verwirklicht werden können:

- Agitation mittels einer Membran
- das Trägermaterial, z.B. Polymerharz, ist in einem Reaktionsraum oder mehreren Reaktionsräumen (permeable Behälter) eingeschlossen, die jeweils einen Eingang und Ausgang haben, der aus einer Fritte besteht, die für Flüssigkeiten durchlässig ist, das Harz aber zurückhält;
- vor bzw. hinter diesen Fritten Ventile zur Zu- und Ableitung von mehreren Reagenzien und Lösungsmitteln vorhanden sind;
- die Reaktionsräume können aus einem chemisch inerten Material, wie Glas, polymer-beschichtetes Metall, Polypropylen, PEEK, PTFE, FEP oder PFA, etc., bestehen;
- die Reaktionsräume sind von einer wärmeleitenden Ummantelung, z.B. aus Aluminium, umschlossen;
- ein zweites Kanalsystem kann im die Reaktionsräume umgebenden Material vorhanden sein, das als Heiz/Kühlkreislauf dient und durch Wärmeleitung die Reagenzienkanäle und Reaktionskammern temperiert.

Für die Anwendung in der kombinatorischen Mikrochemie sind diese Reaktoren als matritzenförmige Reaktionssysteme aufgebaut, die die simultane Zuführung von 8 bzw. 12 Ausgangsmaterialien durch Kapillaren in mehreren Ebenen beispielsweise zu einer Matrix von 8 x 12 Reaktionskammern ermöglichen.

Neben der eigentlichen Pumpmembran können die Kapillaraustritte des Zuleitungssystems für Reagenzien so angebracht sein, daß diese zunächst durch darüberliegendes Material verschlossen sind. Wenn nun die unteren Schichten des Reaktors einschließlich der Teflon-Membran gegen die Schicht mit den Reaktionsräumen verschoben wird, so gelangen die Reaktionsräume über die Kapillaraustritte, so daß die Reagenzien zugeführt werden können.

Die Kapillaren bzw. Mikrokanäle werden aus Hochleistungskunststoffen, z.B. PEEK, PFA, usw., durch Laserablation oder spanende Bearbeitung und/oder durch Hochleistungsspritzguß gefertigt und mit IR-Lasern verschweißt.

Die Realisierung von Heizung und Kühlung kann auf zwei Weisen erfolgen, zum einen, indem die Reaktionsräume von einer wärmeleitenden Ummantelung, z.B. Aluminium oder Edelstahl, umgeben sind, die extern geheizt oder gekühlt wird, was auch elektrisch erfolgen kann, zum anderen ist es möglich, ein weiteres Kanalsystem in das die Reaktionsräume umgebende Material zu integrieren, das als Heiz/Kühlkreislauf dient und durch Wärmeleitung die Reagenzienkanäle und Reaktionskammern temperiert.

Der Auslaß der Reaktionsgefäße kann im Waschmodus über Schläuche in beliebige Auffanggefäße erfolgen.

Systeme, wie sie vorstehend angegeben sind, eignen sich auch hervorragend für festphasengestützte Synthesen in der Flüssigphase. So können Scavengerharze oder polymergebundene Reagenzien in den Reaktionskammern eingeschlossen sein, um im Durchflußmodus Synthesen zu betreiben. Für mehrstufige Synthesen sollte der Ausgang eines Reaktionsgefäßes mit dem Eingang eines weiteren verbindbar sein.

6 bzw. 8 und 12 oder 16 und 24 Ausgangsmaterialien, und zwar vorzugsweise über Kapillaren, die in mehreren Ebenen des Mikroreaktorsystems aufgebaut ist. Ein solcher Aufbau des Mikroreaktorsystems in Form einer Plattenstruktur aus einzelnen, plattenförmigen Schichten ermöglicht die Einarbeitung der Zu- und/oder Abführungs-kanäle sowie entsprechender Ventile eingangs- und/oder ausgangsseitig der einzelnen Mikroreaktoren. Solche plattenförmigen Teile können dann auch gegeneinander verschiebbar angeordnet werden, um Zu- und/oder Abläufe zu und von den einzelnen Reaktoren zu öffnen und zu schließen.

Für einen einfachen Aufbau werden die plattenförmigen Schichten, die die Kanäle, Ventile und Reaktionskammern aufnehmen, senkrecht zu den Achsen der Reaktionsräume geschichtet.

Weiterhin kann bei einem solchen Mikroreaktorsystem auf der Zulaufseite zu den einzelnen Reaktorarrangements zumindest zeilenweise oder spaltenweise jeweils eine gemeinsame Gaszufuhr und/oder gemeinsame Zufuhr für Lösungsmittel und/oder Reagenzien vorgesehen sein, damit die einzelnen Mikroreaktoren, die einer Zeile oder Spalte in der Matrixanordnung zugeordnet sind, mit denselben Gasen, Lösungsmitteln und/oder Reagenzien gefüllt werden können.

Bei einem solchen Mikroreaktorsystem ergibt sich in einer konstruktiv einfachen Weise die Anordnung der Membranen in den jeweiligen Mikroreaktoren durch eine Membranfolie, die zwischen zwei Platten des geschichteten Aufbaus des Mikroreaktorsystems eingelegt ist. Demzufolge ist es in einem solchen Fall nicht erforderlich, daß jeder Mikroreaktor seine eigene Membranfolie erhält. Mit einem solchen Aufbau ist auch gewährleistet, daß die den einzelnen Mikroreaktoren zugeordneten Membranen jeweils vergleichbare Eigenschaften haben, d.h. vergleichbare Auslenkungen der jeweiligen Membranen führen zu vergleichbaren Füllvolumina in den Reaktionsräumen und zu vergleichbaren Agitationsbewegungen.

In einer Plattenstruktur, wie sie vorstehend angegeben ist, werden die einzelnen Reaktionsräume der einzelnen Mikroreaktorarrangements durch Bohrungen in einer dieser plattenförmigen Schichten gebildet.

Mikroreaktoranordnungen festphasengestützte Synthesen durchzuführen, bei denen der Reaktionsraum zum Teil mit festem Trägermaterial gefüllt ist.

Dem Reaktionsraum kann eine Temperiereinrichtung, beispielsweise in Form einer Heiz- und Kühleinrichtung, zugeordnet werden, um durch Wärmezufuhr oder -abfuhr die Reaktionsgeschwindigkeit und den Reaktionsablauf innerhalb des Reaktionsraums zu beeinflussen.

Hinsichtlich eines einfachen Aufbaus einer Heizeinrichtung und einer gleichmäßigen Beheizung kann der Reaktionsraum durch eine wärmeleitende Ummantelung umgeben werden, die mit einer solchen Heizeinrichtung beheizbar ist. Diese wärmeleitende Ummantelung kann darüber hinaus mit einer zusätzlichen Kühleinrichtung kühlbar sein, um schnelle Wärmewechselzyklen zu erreichen.

Es besteht die Möglichkeit zur optischen Online-Kontrolle, indem die ausfließenden Lösungen/Flüssigkeiten durch eine miniaturisierte Analysezelle, z.B. Fluoreszenzspektroskopie, geführt werden. Eine Inline-Analyse-Möglichkeit kann zusätzlich durch in die Reaktionsgefäße integrierte Lichtleitfasern oder optische Fenster realisiert werden, welche sich ebenfalls zur Durchführung von photochemischen Reaktionsschritten eignen.

Zumindest der Reaktionsraum bzw. die Reaktionskammer sollte aus Polypropylen, aus spritzgießbaren Hochleistungspolymeren, z.B. PEEK, PFA, usw., oder aus mit chemisch inerten Polymeren beschichteten, spritzgießbaren Metallen und Metallegierungen, z.B. Aluminium, hergestellt werden

Für die Anwendung in der kombinatorischen Mikrochemie werden mehrere dieser Reaktoren, wie sie vorstehend beschrieben sind, zu matrizenförmigen Reaktorsystemen zusammengefügt. Vorzugsweise sollte eine solche Matrix aus n Zeilen und m Spalten aufgebaut werden, mit vorzugsweise 4×6 oder 8×12 oder 16×24 Reaktoren, so daß Untersuchungsreihen mit 24, 96 oder 384 Synthesevorgängen durchgeführt werden können. Diese matrizenförmigen Reaktorsysteme für die kombinatorische Mikrochemie ermöglichen dann, entsprechend den n Reihen und m Zeilen, in denen die einzelnen Reaktoren angeordnet sind, die simultane Zuführung von 4 und

Die den Reaktionsraum eingangsseitig und/oder ausgangsseitig zugeordneten Fritten müssen für Flüssigkeiten durchlässig und für Trägermaterialien, beispielsweise Polymerharze, undurchlässig sein. Diese Maßnahme kann dann erforderlich sein, wenn im Reaktionsraum Harzpartikel oder Harzkügelchen eingesetzt sind, die dazu dienen, an ihnen polymer-gestützte, kombinatorische Chemie durchzuführen.

Fritten sind immer dann erforderlich, wenn nicht monolithische, makroporöse Polymerträger eingesetzt werden, oder das Trägermaterial in perforierter Polymerfolie kompondiert ist.

Die jeweiligen Fritten sollten aus Polymermaterialien, insbesondere PTFE (Polytetrafluorethylen), PFA (Perfluoroalkoxyalkan-Copolymer), FEP (Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer), PP (Polypropylen) gebildet sein, mit einer offenen Porosität von 2 – 250 μm .

Die einzelnen Reaktoren können röhrenförmig sein und sind am Ein- und Ausgang jeweils mit einem Sieb bzw. einem Verschuß aus einem porösen Material (Fritte) – ausgestattet, um die darin befindlichen Kügelchen, die einen Durchmesser von 75 – 150 μm aufweisen sollten, aus funktionalisiertem Polystyrolharz zurückzuhalten. Alternativ können auch andere Füllungen verwendet werden, z.B. Trägermaterialien auf Kieselgelbasis, oder auch monolithische Polymer- oder Kieselgeleinsätze. In letzterem Fall kann auf die Siebe verzichtet werden.

Unter dem unteren Einlaß bzw. der unteren Fritte ist die Membran, vorzugsweise aus Teflon, angebracht. In einer einfach aufzubauenden und gut anzusteuern den Anordnung wird für die die Membran bewegende Einrichtung eine Druckluftanordnung gewählt, die durch abwechselndes Anlegen von Vakuum und Druckluft zwischen einem oberen und einem unteren Wendepunkt oszilliert und die darüberliegende Flüssigkeit periodisch in den Reaktionsraum mit dem Polymerharz hinein- und herauspumpt und dabei das Harz durchwirbelt.

Der Reaktionsraum zwischen den beiden Fritten sollte ein Volumen vorzugsweise im Bereich von 0,2 bis 2 ml aufweisen. Diese Mengen sind ausreichend, um mit den

Bevorzugt wird die Membran in Bezug auf das Volumen des Reaktionsraums derart ausgelegt, daß pro auslenkende Bewegung oder pro auslenkendem Hub der Membran 5 bis 50% des Volumens des Reaktionsraums verdrängbar sind und so die im Reaktionsraum enthaltene Flüssigkeit zur Spülung und/oder Agitation des im Reaktionsraum befindlichen Trägermaterials bewegbar ist.

Im Einsatz einer solchen Mikroreaktoranordnung wird zunächst der Reaktionsraum über die Zuleitungskapillare(n) gefüllt, dann wird zumindest der Zulauf mittels einer geeigneten Ventilanordnung verschlossen und die Membran wird dann zur Agitation verwendet.

Ein bevorzugtes Verdrängungsvolumen liegt im Bereich von 10 bis 25%, da gerade mit diesem Volumenanteil die gute Durchmischung gewährleistet werden kann, ohne eine unverhältnismäßig große Membran, die die kompakte Bauform stören würde, zu benötigen.

Um einerseits eine hohe Spül- und/oder Agitationswirkung zu erreichen, um aber andererseits keine Totvolumina zu erhalten, wird bevorzugt die Fläche der Membran so ausgestaltet, daß sie mindestens der Fläche des Durchmessers des Reaktionsraums entspricht.

Geeignete Materialien für die Membran sind Fluorpolymere, insbesondere PTFE, FEP und PFA. Solche Fluorpolymere zeichnen sich dadurch aus, daß sie chemisch inert sind und der mechanischen Belastung standhalten. PTFE ist der Vorzug zu geben, wenn die Fixierung der Membran mechanisch zu bewerkstelligen ist, während eine Membran aus FEP und PFA dann einzusetzen ist, wenn die Strukturen durch den Prozeß des Kunststoffschweißens aneinandergebondet werden müssen; dies kann mittels Laserstrahlung erfolgen und kann insbesondere für die kleineren Volumina der Mikroreaktoranordnungen notwendig sein, was insbesondere auch dann erforderlich werden kann, wenn aus solchen Mikroreaktoranordnungen Mikroreaktorsysteme aufgebaut werden.

Für eine ausreichende Flexibilität einer solchen Membran aus Fluorpolymeren kann die Dicke bei 100 µm bis 500 µm liegen.

entsprechendes Mikroreaktorsystem sowie ein Verfahren zum Durchführen von festphasengestützten Synthesen angegeben werden.

Die Aufgabe wird bei einer Mikroreaktoranordnung der eingangs genannten Art dadurch gelöst, daß einströmseitig der dem Zulauf zugeordneten Fritte eine flüssigkeits- und gasdichte Membran angeordnet ist, daß der Einlaß zwischen Membran und Fritte positioniert ist und daß auf der dem Reaktionsraum abgewandten Seite der Membran eine diese, in Form von oszillierenden Auslenkungen, bewegende Einrichtung vorgesehen ist.

Hinsichtlich eines Mikroreaktorsystems wird die Aufgabe durch ein solches gelöst, das aus einzelnen Mikroreaktoren, wie sie vorstehend angegeben sind, aufgebaut ist, die in einer Matrixform aus n Spalten und m Zeilen angeordnet sind, wobei n und m ganzzahlige Werte annehmen.

Aufgrund der flüssigkeits- und gasdichten Membran, die eingangsseitig der dem Zulauf zugeordneten Fritte angeordnet ist, wird erreicht, daß durch die oszillierende Auslenkung eine überstehende Harzsuspension schonend bewegt wird und es zu einer guten Durchmischung kommt.

Da der Einlaß zwischen Membran und Fritte positioniert ist, ist die Möglichkeit gegeben, Lösungsmittel und Reagenzien zum Harz dazu zu dosieren bzw. das Harz mit Lösungsmittel zu waschen.

Mit der sich in Form von oszillierenden Auslenkungen bewegenden Einrichtung, die auf der dem Reaktionsraum abgewandten Seite der Membran angeordnet ist, kann diese zu einer periodischen Auslenkung angeregt werden, die den Inhalt des Reaktionsraums bewegt und durchmischt.

Die erfindungsgemäße Mikroreaktoranordnung zeichnet sich somit insbesondere durch eine schonende Harzagitation und ein effizientes Waschen aus.

Aufgrund der kompakten Bauweise und der effektiven Durchmischung kleiner Volumina, bei denen der Vortex-Effekt von Vortex-Schüttlern nicht mehr zuverlässig erreichbar ist, können sehr kleine Substanzmengen eingesetzt werden.

Inzwischen existiert eine Vielzahl von Systemen für die festphasengestützte Parallelsynthese von Wirkstoffen. Einige sind als Reaktionsblöcke für Vortex-Schüttler mit einem Reaktionsvolumen von 2 bis 5 ml ausgelegt. Für noch kleinere Mengen werden sogenannte Microcan's (Microcan ist eine Marke der Irtori, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet, die einzeln oder zu mehreren in konventionellen Kolben eingesetzt werden. Ihre Hauptnachteile sind neben dem hohen Preis der geringe Automatisierungsgrad, sowie die sehr langsame Diffusion von Reaktanden, was insbesondere beim Waschen von Harz nach vollendeter Reaktion einen enorm großen Lösungsmittelverbrauch (und Zeitbedarf) mit sich bringt.

Nach dem Stand der Technik werden zwei Agitationsverfahren, das Vortex-Schütteln und dasjenige mittels Magnetrührer, zur Agitation von Polymerharz-Suspensionen eingesetzt.

Beim Vortex-Schütteln muß der gesamte Reaktionsblock, inklusive aller Zu- und Ableitungen, Heiz- und Kühleinrichtungen, usw., fest auf einem Schüttler montiert werden; dies macht derartige Apparaturen groß und unhandlich. Außerdem können die von derartigen Schüttlern ausgehenden Vibrationen andere Laborgeräte (z.B. Waagen) stören.

Das Agitieren von Harzsuspensionen durch Magnetrührer ist problematisch, da Magnetührkerne (insbesondere bei erhöhten Temperaturen) das Harz zermahlen, wodurch es unbrauchbar wird.

Für besser angepaßte Reaktionen und Synthesen werden neuartige Festphasenreaktoren mit Reaktorvolumen zwischen 0,2 und 2 ml Volumen – gegenüber konventionellen Systemen mit 5 bis 100 ml – eingesetzt, welche zur Synthese an 20 bis 200 mg Syntheseharz (quervernetztes Polystyrol) entsprechend ca. 1- 30 mg abgespaltenem Produkt geeignet sind.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Mikroreaktoranordnung so auszubilden, daß die vorstehend beschriebenen Nachteile, die sich insbesondere auf den Einsatz von Magnetührern und Vortex-Schüttlern beziehen, vermieden werden. Weiterhin sollen ein

„Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese sowie Mikroreaktorsystem mit einzelnen Mikroreaktoranordnungen“

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese mit mindestens einem Mikroreaktor, der einen Reaktionsraum mit mindestens einem Zulauf und einem Ablauf aufweist, wobei der Reaktionsraum zum Teil mit einem festen Trägermaterial gefüllt ist, wobei im Bereich des Zulaufs und des Ablaufs jeweils eine Fritte den Reaktionsraum abschließt und wobei über mindestens einen Einlaß Lösungsmittel und/oder Reagenzien zuführbar sind. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Mikroreaktorsystem aus mehreren einzelnen Mikroreaktoren bzw. Mikroreaktoranordnungen. Schließlich ist die Erfindung auf ein Verfahren zum Durchführen einer festphasengestützten Synthese unter Einsatz einer Mikroreaktoranordnung oder eines Mikroreaktorsystems gerichtet.

Bei der Herstellung neuer Wirkstoffe, z.B. für pharmazeutische Produkte, werden zunehmend HTS-Methoden (High-Throughput-Screening) eingesetzt, um in kurzer Zeit eine große Bandbreite möglicher Wirkstoffe bezüglich ihrer Wirksamkeit zu testen. Eine Folge dieser neuen Techniken ist die Entwicklung der kombinatorischen Chemie, mit der schnell große Substanzbibliotheken für die Testung bereitzustellen sind. Die automatisierte, kombinatorische Synthese findet jedoch bisher noch in relativ großen Maßstäben statt (>2 ml, entsprechend 20 bis 100 mg Produkt).

Bei der Erzeugung der zu testenden Substanzen durch Methoden der kombinatorischen Chemie wird eine weitere deutliche Verkleinerung der Substanzmengen gefordert werden, wobei die bisher vorherrschenden technologischen Ansätze – die aus der klassischen Labortechnik abgeleitet sind – nur noch bedingt weiter verkleinerbar sind.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/11880 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01J 19/00

(DE). KÖBBERLING, Johannes [DE/DE]; Ottostrasse 45, 52070 Aachen (DE). ENDERS, Dieter [DE/DE]; Düserhof 27, 52074 Aachen (DE). GILLNER, Arnold [DE/DE]; Wiedevonn 25, 52159 Roetgen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07376

(22) Internationales Anmeldedatum:

28. Juni 2001 (28.06.2001)

(74) Anwalt: GRIMM, Ekkehard; Edith-Stein-Strasse 22, 63075 Offenbach/Main (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CA, JP, KR, NO, US.

(30) Angaben zur Priorität:

100 39 604.6 9. August 2000 (09.08.2000) DE
100 57 827.6 21. November 2000 (21.11.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Leonrodstrasse 68, 80636 München (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREMUS-KÖBBERLING, Elke [DE/DE]; Ottostrasse 45, 52070 Aachen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MICROREACTOR DEVICE FOR SOLID-PHASE SUPPORTED SYNTHESIS AND MICROREACTOR SYSTEM COMPRISING INDIVIDUAL MICROREACTOR DEVICES

(54) Bezeichnung: MIKROREAKTORANORDNUNG ZUR FESTPHASENGESTÜTZTEN SYNTHESE SOWIE MIKROREAKTORSYSTEM MIT EINZELNEN MIKROREAKTORANORDNUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a microreactor device for solid-phase supported synthesis, comprising at least one microreactor having a reaction chamber which comprises an inflow and an outflow. The reaction chamber is partly filled with a solid support material. A frit respectively closes the reaction chamber in the region of the inflow and the outflow, and solvents and/or reagents can be supplied via at least one inlet. The microreactor device is characterised in that a liquid and gas permeable membrane is arranged on the inlet side of the frit related to the inflow, the inlet is positioned between the membrane and the frit, and a device is provided on the side of the membrane facing the reaction chamber, said device moving the membrane in the form of oscillating deviations.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese mit mindestens einem Mikroreaktor, der einen Reaktionsraum mit mindestens einem Zulauf und einem Ablauf aufweist, wobei der Reaktionsraum zum Teil mit einem festen Trägermaterial gefüllt ist, wobei im Bereich des Zulaufs und des Ablaufs jeweils eine Fritte den Reaktionsraum abschließt und wobei über mindestens einen Einlaß Lösungsmittel und/oder Reagenzien zuführbar sind, die dadurch gekennzeichnet ist, daß einströmseitig der dem Zulauf zugeordneten Fritte eine flüssigkeits- und gasdichte Membran angeordnet ist, daß der Einlaß zwischen Membran und Fritte positioniert ist und daß auf der dem Reaktionsraum abgewandten Seite der Membran eine diese, in Form von oszillierenden Auslenkungen, bewegende Einrichtung vorgesehen ist.

WO 02/11880 A2

PATENTANSPRÜCHE

1. Mikroreaktoranordnung zur festphasengestützten Synthese mit mindestens einem Mikroreaktor, der einen Reaktionsraum mit mindestens einem Zulauf und einem Ablauf aufweist, wobei der Reaktionsraum zum Teil mit einem festen Trägermaterial gefüllt ist, wobei im Bereich des Zulaufs und des Ablaufs jeweils eine Fritte den Reaktionsraum abschließt und wobei über mindestens einen Einlaß Lösungsmittel und/oder Reagenzien zuführbar sind, dadurch gekennzeichnet,

daß einströmseitig der dem Zulauf (6; 20) zugeordneten Fritte (4; 16) eine flüssigkeits- und gasdichte Membran (18) angeordnet ist,

daß der Einlaß (6; 20) zwischen Membran (18) und Fritte (4; 16) positioniert ist und

daß auf der dem Reaktionsraum (3) abgewandten Seite der Membran (18) eine diese, in Form von oszillierenden Auslenkungen, bewegend Einrichtung vorgesehen ist.
2. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (18) in Bezug auf das Volumen des Reaktionsraums (3) derart ausgelegt ist, daß pro auslenkende Bewegung oder Hub der Membran (18) 5 bis 50% des Volumens des Reaktionsraums (3) verdrängbar sind und so die im Reaktionsraum (3) enthaltende Flüssigkeit zur Spülung und/oder Agitation des im Reaktionsraum (3) befindlichen Trägermaterials (17) bewegbar ist.
3. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß 10 bis 25% des Volumens verdrängbar ist.
4. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fläche der Membran (18) mindestens der Fläche des Durchmessers des Reaktionsraums (3) entspricht.

5. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (18) aus Fluorpolymeren, insbesondere PTFE, FEP oder PFA gefertigt ist.
6. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Membran (18) 100 µm – 500 µm beträgt.
7. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich des Zulaufs (6; 20) und/oder des Ablaufs (23) des Reaktionsraums (3) jeweils ein Ventil (23b) angeordnet ist.
8. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fritten (4, 5; 16) für Flüssigkeiten durchlässig und für Polymerharze undurchlässig sind.
9. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Fritten (4, 5; 16) aus Polymermaterialien, insbesondere PTFE (Polytetrafluorethylen), PFA (Perfluoroalkoxyalcan-Copolymer), FEP (Tetrafluorethylen-Hexafluorpropylen-Copolymer), PP (Polypropylen) gebildet sind, mit einer offenen Porosität von 2 – 250 µm.
10. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (18) bewegend einrichtung wechselweise auf die Membran (18) Gasdruck aufbringt und Vakuum anlegt.
11. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest der Reaktionsraum (3) aus einem polymeren Material, insbesondere aus PTFE, PFA, FEP und PP, gebildet ist.
12. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsraum (3) zwischen den beiden Fritten (4, 5) ein Volumen im Bereich von 0,1 bis 10 ml, vorzugsweise 0,2 bis 2 ml, aufweist.
13. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dem Reaktionsraum (3) eine Heizeinrichtung zugeordnet ist.

14. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsraum (3) durch eine wärmeleitende Ummantelung umgeben ist, die mit der Heizeinrichtung beheizbar ist.
15. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die wärmeleitende Ummantelung mit einer Kühleinrichtung kühlbar ist.
16. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wand des Reaktionsraums (3) das Ende einer Lichtleitform integriert ist.
17. Mikroreaktoranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wand des Reaktionsraums (3) ein optisches Fenster integriert ist.
18. Mikroreaktorsystem mit einzelnen Mikroreaktoranordnungen (1), wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 17 beansprucht sind, die in einer Matrixform aus n Spalten und m Zeilen angeordnet sind, wobei n und m ganzzahlige Werte annehmen.
19. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreaktoranordnungen (1) in eine Plattenstruktur aus einzelnen plattenförmigen Schichten (14, 15, 22, 24, 27, 28) eingearbeitet sind, die senkrecht zu den Achsen der Reaktorräume geschichtet sind.
20. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Zulaufseite zu den einzelnen Reaktorordnungen (1) zumindest zeilenweise oder spaltenweise jeweils eine gemeinsame Gaszufuhr und/oder gemeinsame Zufuhr für Lösungsmitteln und/oder Reagenzien vorgesehen ist.
21. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweiligen Membranen (18) der einzelnen Mikroreaktoranordnungen durch eine zwischen zwei Platten angeordnete Membranfolie gebildet sind.
22. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventile im Bereich des Zulaufs und/oder des Ablaufs jeweils durch zwei verschiebbare Platten gebildet sind, die jeweils einem Mikroreaktor zugeordnete Ventilöffnungen aufweisen, die in einer Stellung der Platten zueinander einen

Durchfluß freigeben und in einer anderen Stellung der beiden Platten zueinander einen Durchfluß sperren.

23. Mikroreaktorsystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsräume (3) der einzelnen Mikroreaktoranordnungen (1) durch Bohrungen in einer plattenförmigen Schicht (15) gebildet sind.

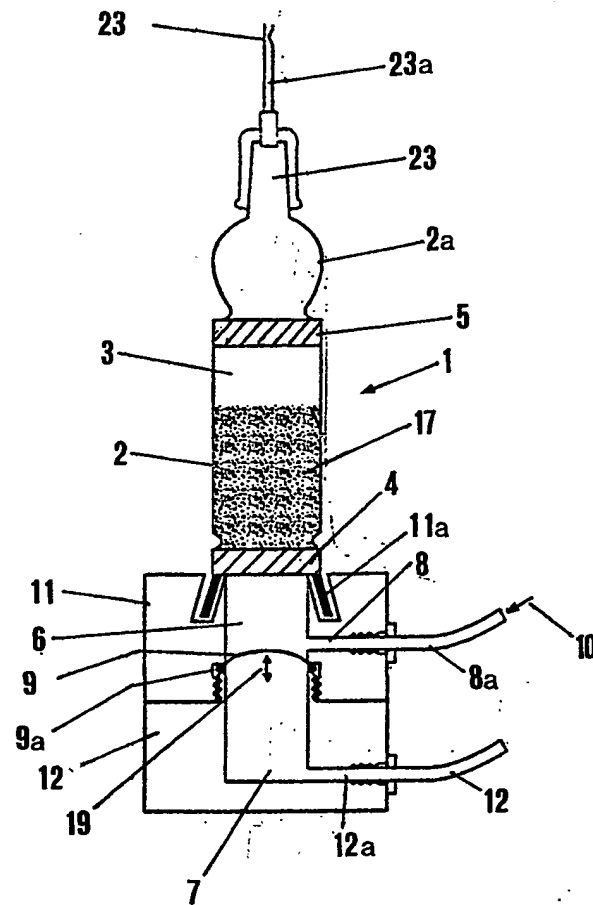


FIG. 1

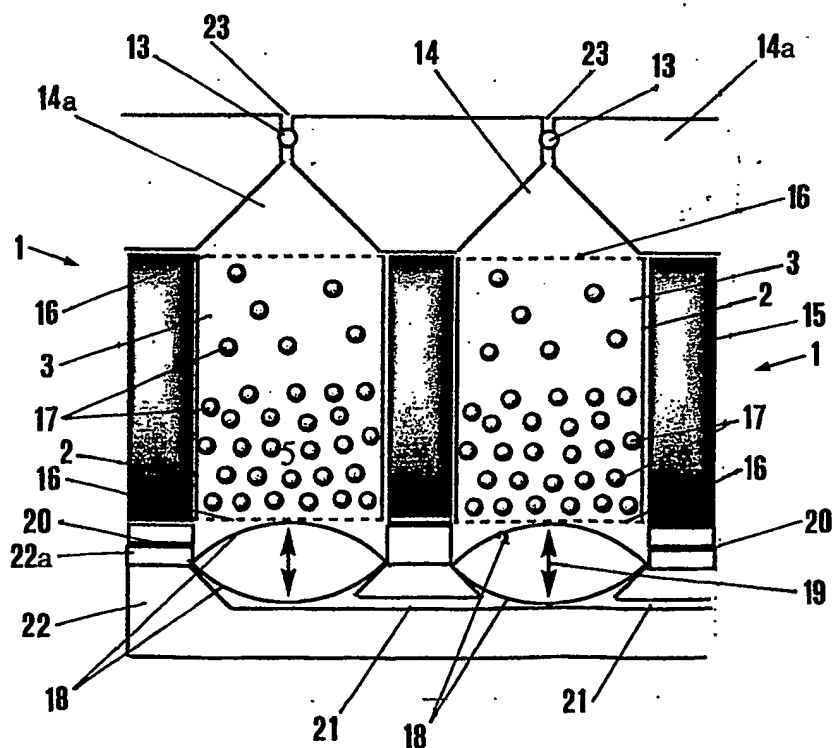


FIG. 2

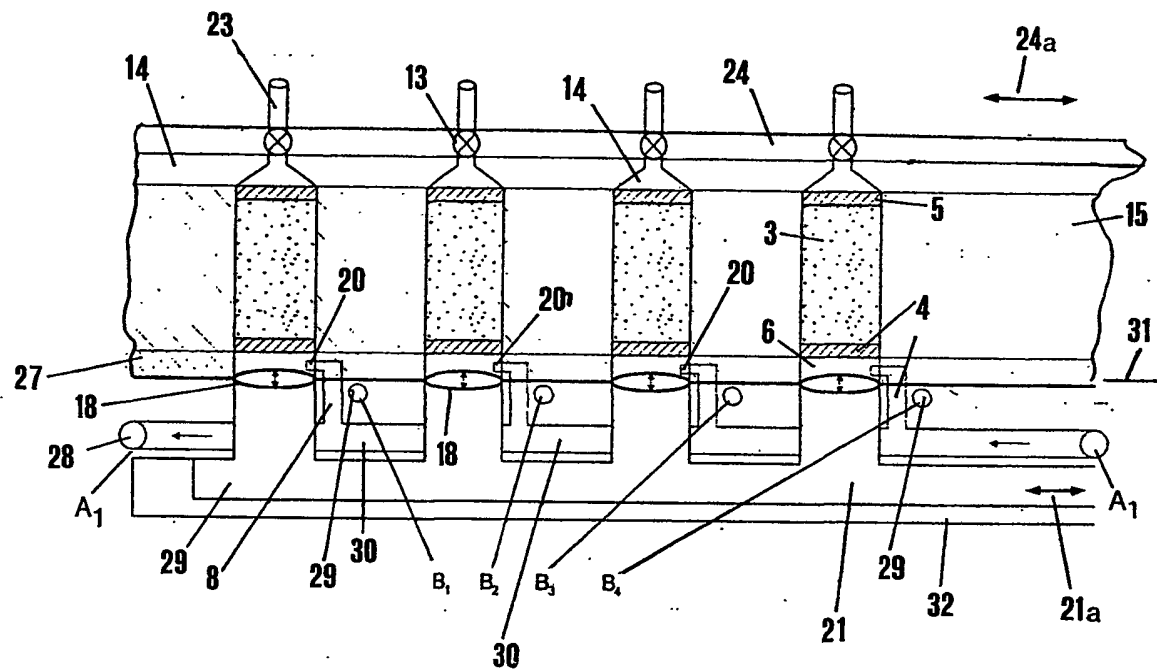


FIG. 3

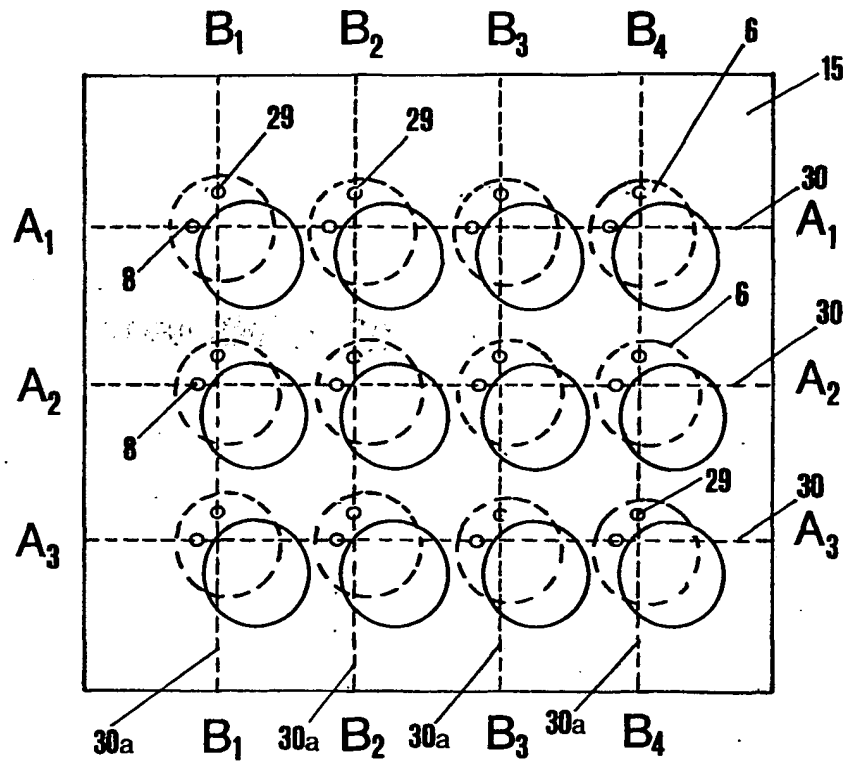


FIG. 4

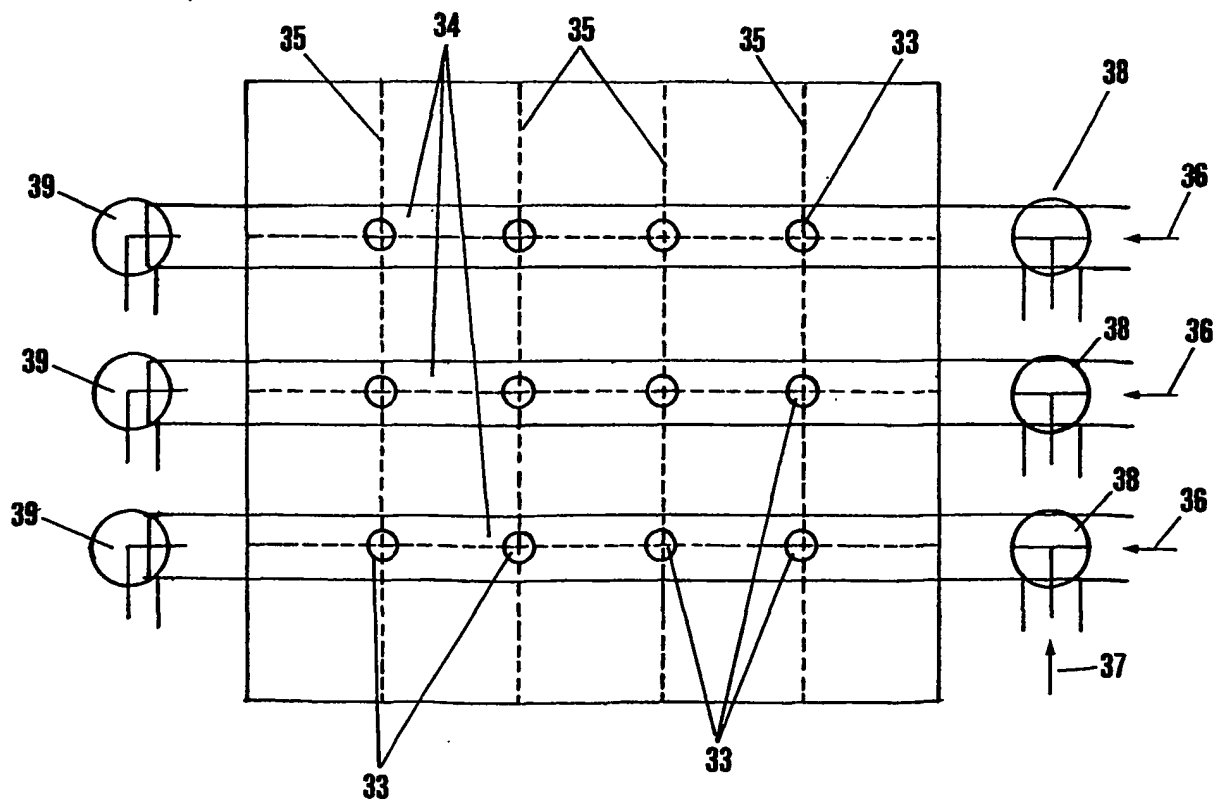


FIG. 5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

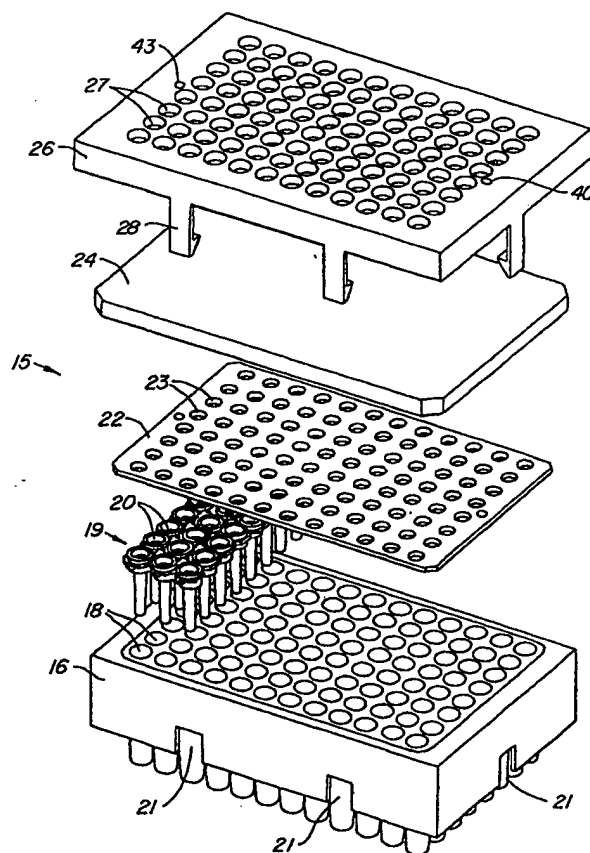
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : B01L 3/00, B01J 19/00		A1	(11) International Publication Number: WO 00/03805
			(43) International Publication Date: 27 January 2000 (27.01.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/15694		(74) Agents: HECKADON, David, R. et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, 8th floor, San Francisco, CA 94111-3834 (US).	
(22) International Filing Date: 12 July 1999 (12.07.99)			
(30) Priority Data: 09/116,435 15 July 1998 (15.07.98) US		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(63) Related by Continuation (CON) or Continuation-in-Part (CIP) to Earlier Application US 09/116,435 (CON) Filed on 15 July 1998 (15.07.98)			
(71) Applicant (for all designated States except US): COM-BICHEM, INC. [US/US]; 5090 Camino Santa Fe, San Diego, CA 92121 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GUBERNATOR, Klaus, M. [DE/US]; 13434 Glencliff Way, San Diego, CA 92130 (US). COHEN, Joe [US/US]; 424 Stratford Court, B27, Del Mar, CA 92014 (US). ZAMBIAS, Robert, A. [US/US]; Apartment #2224, 7405 Charmant Drive, San Diego, CA 92122 (US).		Published With international search report.	

(54) Title: MICROTITRE CHEMICAL REACTION SYSTEM

(57) Abstract

A microtitre reaction system (15), comprising a support rack (16) having an array of reaction wells (18) disposed therein, each reaction well (18) having an open top end (30) and a closed bottom end (32); a plurality of generally funnel shaped reactor caps (20) with each of reactor caps (20) being received into open top end (30) of each reaction well (18); a porous gas-permeable layer (22) positioned over support rack (16), gas-permeable layer (22) having an array of holes (23) therein with each hole (23) being positioned over open top end (30) of each of the plurality of reaction wells (18); gasket (24) positioned over porous gas-permeable layer (22); and a top cover (26) positioned over gasket (22).



FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

5

MICROTITRE CHEMICAL REACTION SYSTEM

TECHNICAL FIELD

10

The present invention relates to reaction wells and more particularly to devices incorporating arrays of microtitre reaction wells.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

20

Microtitre plates provide convenient handling systems for processing, shipping, and storing small liquid samples. Such devices are especially useful in high-throughput screening and combinatorial chemistry applications and are well suited for use with robotic automation systems which are adapted to selectively deliver various substances into different individual wells of the microtitre plate. As such, microtitre plates have proven especially useful in various biological, pharmacological, and related processes which analyze and/or synthesize large numbers of small liquid samples.

25

30

Standard multi-well microtitre plates come in a range of sizes, with shallow well plates having well volumes on the order of 200 to 300 microlitres and deep well plates typically having well volumes of 1.2 mL or 2.0 mL. A common example of a multi-well microtitre plate system is the standard 96-well microplate. Such microplates are typically fabricated from a variety of materials including polystyrene, polycarbonate, polypropylene, PTFE, glass, ceramics, and quartz.

35

40

Unfortunately, standard microtitre plates suffer from a number of limitations, particularly with regard to chemical synthesis. For example, spillage, leakage, evaporation loss, airborne contamination of well contents, and inter-well cross-contamination of liquid samples are some of

the common deficiencies that limit the application of standard microtitre plate assemblies in high through-put synthesis systems.

Existing multi-well reaction arrays are large, bulky devices which can not be conveniently mounted to, and removably exchanged between, devices which handle standard microtitre plates such as centrifuges, orbital shakers, shelf dryers, analytical injectors and liquid-handling robots. In addition, another disadvantage of existing multi-well reaction arrays is that convenient temperature control of the reaction wells is quite limited. Presently, temperature control is typically accomplished by way of large, bulky heating and cooling blocks which can not conveniently be used on liquid-handling robots.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a reaction well array device in a microtitre plate format which is adapted to substantially eliminate cross-contamination, spillage, and evaporation from the individual reaction wells. Moreover, the present device is adapted to provide a sealed environment such that the contents in the interior of the reaction wells are not exposed to the external environment. An additional advantage of the present reaction well array device is that gas pressure can easily be equalized over the entire array of reaction wells. Another advantage of the present system is that gases can selectively be introduced and/or removed from the reaction environment without exposing the contents of the reaction wells to the external environment. Specifically, the present device is specifically adapted to selectively receive liquid samples introduced or removed by way of robotic or manually controlled injection needles, without violating the internal sealed reaction environment of the system.

The present invention also provides a base plate which can be attached for convenient mounting of the system on a variety of other devices which handle standard microtitre plate formats such as centrifuges, orbital shakers, shelf

dryers, analytical injectors and liquid handling robots. In addition, the present invention also provides a small efficient temperature control system for adjusting and maintaining preferred temperatures in the reaction wells.

5 In one preferred embodiment, the present invention provides a microtitre reaction system having an array of reaction tubes or wells which are integrally formed into an underlying support rack. In an alternative preferred embodiment, the present invention provides an array of
10 reaction wells which are each selectively removable from an underlying support rack. An advantage of this second embodiment is that each of the various reaction wells can be selectively removed and/or replaced in the support rack, as is desired. As such, the present microtitre device is readily
15 adaptable for manual removal of individual reaction wells or for use with an automated robotic system for removing and replacing individual reaction wells.

A porous gas distribution plate is positioned over the array of reaction wells. In a preferred embodiment, the
20 porous gas distribution plate has an array of holes passing therethrough with a single hole disposed over the open top end of each of the reaction wells. In a preferred embodiment, the porous gas distribution plate is formed of small polypropylene particles which are fused together with porous passages or
25 channels remaining between the particles so as to permit gas diffusion through the plate. The porous gas diffusion plate operates to permit gas passage in a common area over the array of adjacent reaction wells.

A gasket and a top cover are positioned over the
30 porous gas distribution plate such that a sealed reaction environment is provided for each of the various reaction wells in the array. A gas purge vent is preferably provided in the present device such that gases may be selectively introduced or removed from the reaction environment while liquid transfer
35 out of any individual well or between any two adjacent wells is prevented.

The optional base plate can be attached to conveniently convert the support rack and reaction wells into

a deep well microtitre plate configuration such that it can be mounted to a variety of different devices including, centrifuges, orbital shakers, shelf dryers, robotic liquid handlers and automated injectors for analytical and preparative chromatography and the like.

Moreover, the present invention may optionally include a small heating and cooling system which is attached thereto such that enhanced temperature control in the reaction environment is achieved.

Optionally, a generally funnel-shaped reactor cap is included and is received into the open top end of each reaction well, prior to the placement of the gas distribution plate thereover. An example of such generally funnel-shaped reactor caps can be found in U.S. Patent Application No. 08/953,441, assigned to Texperts, Inc., a Delaware Corporation. The advantages of such funnel-shaped reactor caps include their substantial inhibition of liquid passage out of each reaction well such that liquid spillage is substantially prevented for all orientations of the reaction well array. Such funnel-shaped reactor caps are typically held together in an array formation by way of an interlocking web. In such an array, the reactor caps can be easily fit into an array of reaction wells as a single unit.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1A is an exploded top pictorial view of the present microtitre reaction device;

Fig 1B is an exploded bottom pictorial view corresponding to Fig. 1A;

Fig. 2 is a top perspective view of the microtitre device of Fig. 1A in an assembled condition;

Fig. 3A is a partial side sectional elevation view of a portion of the microtitre device of Fig. 2, showing an array of reaction wells integrally formed into a support rack;

Fig. 3B is a view corresponding to Fig. 3A, but with an array of separately removable reaction wells received in passages passing through the support rack;

Fig. 4 is sectional side elevation view of a single prior art reaction well in an upright orientation, as incorporated into the present novel device of Figs. 3A and 3B;

Fig. 5 shows the reaction well of Fig. 4 in an inverted position;

Fig. 6 shows the reaction well of Fig. 4 in a partially inverted position;

Fig. 7 shows an injection needle received into the reaction well of Fig. 4;

Fig. 8 is a top perspective view of prior art reaction caps as incorporated into the novel device of Figs. 1A, 1B, 3A and 3B;

Fig. 9 is a bottom perspective view of the reaction caps of Fig. 8; and

Fig. 10 is a top perspective view of a removable base plate which is adapted to be positioned under and support the closed bottom ends of the reaction wells of the device of Fig. 2;

Fig. 11A is a top plan view of one of the devices of Fig. 2 received into a temperature heating and cooling block;

Fig. 11B is a sectional elevation view along line 11B-11B in Fig. 11A;

Fig. 12 is a top plan view of the temperature heating and cooling block of Fig. 11A;

Fig. 13 is a side sectional elevation view of the block of Fig. 12, taken along line 13-13 of Fig. 12;

Fig. 14 sectional top plan view of the block of Fig. 12, taken along line 14-14 of Fig. 13.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

As is seen in Figs. 1A, 1B and 2, the present invention provides a multi-well microtitre reaction system comprising a support rack 16, having an array of reaction wells 18. Optionally, system 15 may include a reactor cap assembly 19 with an array of reactor caps 20 extending into wells 18. A porous gas distribution plate 22, having an array of holes 23 passing therethrough, is captured between support

rack 16 and a gasket 24. (Alternatively, if optional assembly 19 is included, gas distribution plate 22 is captured between assembly 19 and gasket 24). System 15 further comprises a top cover 26, used to retain all of the system components together, having a plurality of holes 27 passing therethrough. Retaining clips 28, which are preferably formed integral with top cover 26, extend downwardly to matingly interlock with notches 21 in the side of support rack 16, thereby holding the system together, as is seen in Figs. 2, 3A and 3B. The present design provides a sealed reaction environment for each of the reaction wells 18 and eliminates the problems of spillage, leakage, evaporation loss, airborne contamination of well contents, and inter-well cross-contamination of liquid samples as will be explained.

In a first preferred embodiment as seen in Fig. 3A, the array of reaction wells 18 is integrally formed together with support rack 16 as a single unit, preferably from a block of injection molded polypropylene.

In a second preferred embodiment, as seen in Fig. 3B, the array of reaction wells 18 comprises selectively removable reaction tubes which are each separately received in an array of passages 17 formed in support rack 16. In this second embodiment, each separately removable reaction well 18 operates to seal a separate passage 17, such that a sealed reaction environment above the array of reaction wells 18 is provided. In this embodiment, reaction tubes comprising wells 18 are preferably formed from glass or polypropylene and support rack 16 is preferably formed from polypropylene.

Optional reactor caps 20 are preferably formed from polypropylene and operate to substantially eliminate spillage, leakage, evaporation loss and inter-well cross-contamination among wells 18, as follows. As can be seen in Figs. 3A to 9, each reactor cap 20 has an upper sealing plug portion 34 and a lower funnel cone portion 36. Sealing plug portion 34 is dimensioned to be slidably press fit into the open top end of reaction well 18. Liquids received through a central vent 38 in each reaction cap 20 will pool at the closed bottom end 32 of each reaction well 18 as shown. Funnel cone portion 36

is dimensioned to extend inwardly into reaction well 18 and preferably terminates at a generally centrally located position in reaction well 18. Such generally funnel-shaped reactor caps, which are inserted into the top open end of a reaction well and terminate at a generally centrally located position in the reaction well, are known to exist.

As can be seen, gas distribution plate 22 preferably has holes 23 passing therethrough. Holes 23 are disposed in an array formation (best seen in Figs. 1A and 1B) such that a single hole 23 is positioned over the open top end of each reaction well 18 (best seen in Figs. 3A and 3B). Holes 23 permit injection needle access through gasket 24 and into various reaction wells 18, as will be further explained. In alternative embodiments, holes 23 are not initially pre-fabricated in gas distribution plate 22, but are instead later formed by the penetration of injection needles through gasket 24 and gas distribution plate 22 when delivering liquid samples into reaction wells 18. Gas distribution plate 22 is preferably formed from a gas-permeable sheet which is generally resistant to liquid permeation. Such a sheet can be provided from granulated polypropylene wherein small particles of polypropylene are bonded together forming porous passages or channels remaining between the particles so as to permit gas diffusion therethrough. An example of such a material is made by Porex Technologies of Fairborn, Georgia, and sold under the tradename "Porex". Plate 22 is adapted to permit gas distribution over the entire array of reaction wells 18 by permitting gas distribution between any two adjacent reaction wells 18 as will be more fully explained herein.

Gasket 24 is preferably formed from a gas-impermeable material such as silicon rubber and operates to provide a sealed environment above the array of reaction wells 18. Gasket 24 preferably has a perimeter edge 25 which forms a gas-tight seal around the outer perimeter of support rack 16. Specifically, edge 25 projects downwardly such that sufficient space is provided to accommodate gas distribution plate 22 and reaction caps 20, as seen in Figs. 3A and 3B.

Top plate 26 is preferably formed from anodized aluminum and is fastened into position by being pressed tightly downward upon gasket 24 such that retaining clips 28 matingly interlock with notches 21 in support rack 16.

5 Pressing top plate 26 tightly down upon gasket 24 to assemble the device causes gasket 24 to be compressed. Thus, upon removal of a sample delivering injection needle passing therethrough, compressed gasket 24 will self-seal so as to close around the hole which had been formed by the injection
10 needle. Holes 27 in top cover 26 permit easy access of injection needles therethrough when delivering samples into reaction wells 18.

A gas port 40 is provided to enable gases to be selectively introduced and/or evacuated from the sealed
15 environment above the array of reaction wells 18 as follows. Gas introduced through gas port 40 passes through the porous gas distribution plate 22 at region 22a adjacent gas port 40. Accordingly, gas introduced through gas port 40 will diffuse through region 22a of plate 22, thereby being introduced into
20 reaction well 18a. Similarly, the gas is able to pass between reaction wells 18a and 18b by passing through region 22b of gas plate 22. As can be appreciated, gases can therefore be variously introduced and/or removed from above the entire array of reaction wells 18 by way of gas port 40. Due to the
25 high resistance to liquid permeation through gas distribution plate 22, an additional advantage of gas distribution plate 22 is that it prevents any cross-contamination of liquids between any two adjacent wells.

Preferably, a similar gas port would be positioned
30 at the opposite end of the device from that shown in the partial view of Fig. 3 such that gas could easily be introduced into a gas port at one end and simultaneously withdrawn from the gas port at the other opposite end of the device. An additional gas port or ports 43 (seen in Fig. 1A)
35 can be provided. In operation, gas port 40 would typically be connected to a pneumatic manifold for introducing and removing gasses as desired.

Optional reactor caps 20 provide a convenient device for effectively sealing the liquid samples within the various reaction wells 18, yet permitting gas to be introduced or removed easily due to the geometry of the reactor caps.

5 Specifically, the introduction of a liquid sample into a reaction well 18 substantially remains within the well for various orientations of the device.

Central vent 38 of reactor cap 20 permits the addition or removal of material to reaction well 18 without
10 requiring that reactor cap 20 be removed. Consequently, an important advantage of the present invention is that when mixing the contents of the array of reaction wells, such as with vibrational shaker equipment, it is not necessary to individually seal the top ends of the reaction wells 18 during
15 this process. As such, a user can synthesize compounds and then shake or otherwise mix the compounds without a substantial loss of the compounds out of open top end 30 of the reaction wells.

Figure 4 shows an upright orientation of a single
20 reaction well 18 containing a liquid 42. As can be seen, liquid 42 will pool at the bottom end 32 of reaction well 18. Funnel portion 36 has a narrow open end 37 which operates to hold liquid samples within reaction wells 18 for all orientations of the reaction well. Figure 5 shows an inverted
25 orientation of reaction well 18. In this orientation, liquid 42 pools at top end 30 with narrow end 37 of funnel portion 36 positioned at a location above the liquid as shown.

Accordingly, inverting reaction well 18 as shown will not permit the liquid 42 to escape from the reaction well. Figure
30 6 shows a semi-inverted orientation of reaction well 18. In this orientation, the narrow open end 37 of funnel portion 36 still remains above liquid 42. Accordingly, as can be appreciated when viewing Figs. 4, 5 and 6 together, liquid 42 does not flow out of reaction well 18 as well 18 is rotated
35 from an upright position to an inverted position. Moreover, narrow open end 37 is preferably dimensioned to be of a small enough diameter such that the viscosity and surface tension of the liquid will tend to prevent the liquid from exiting

through narrow end 37. Fig. 7 illustrates a convenient needle guide for directing an injection needle 44 to the central bottom region of reaction well 18, thereby enhancing mixing by penetrating to the deepest portion of the reaction wells as fluid samples are added by needle 44.

Referring to Figures 8 and 9, further structural details of optional reactor cap assembly 19 is seen. For example, reactor caps 20 are preferably held together by a interlocking web 39. Accordingly, the array of reactor caps 20 of assembly 19 can be easily and simultaneously inserted into the array of reaction wells 18. As such, web 39 will preferably be formed from polypropylene or polyethylene which will flex to allow for easy positioning. Preferably, for ease of manufacturing, optional reactor cap assembly 19 is integrally formed from a single piece of suitable material which may comprise polypropylene.

As can be seen in Figure 10, the present multi-well microtitre reaction system 15 can be mounted to and supported by an optional base plate 45 which has holes 48 sized and positioned to receive closed bottoms 32 of reaction wells 18 in a nested relationship therein. When received in such a temporary nested relationship in base plate 45, system 15 may conveniently be held in place by way of press fitting wells 18 into holes 48. However, the attachment of base plate 45 permits system 15 to instead be conveniently mounted to any device which operates in conjunction with standard deep well microtitre plate format including centrifuges, orbital shakers, shelf dryers, analytical injectors and liquid handling robots.

As can be seen in Figs. 11a, 11b, 12 and 13, an optional temperature heating and cooling block 46 can also be provided. As can be seen in Figs. 11a, 11b and 12, block 46 can be dimensioned to accommodate a plurality of separate microtitre reaction systems 15 therein. In this particular example, block 46 is shown dimensioned to hold three microtitre systems. It is to be understood, however, that block 46 could instead be dimensioned to accommodate any number of microtitre reaction systems, including only a single

microtitre reaction system. Block 46 has one or more arrays of holes 47 which are dimensioned to mate with lower closed ends 32 of reaction wells 18 of system 15, thereby holding wells 18 in a nested relationship therein. Block 46 can preferably be formed of aluminum.

As is also seen in Fig. 13, a thermocouple controlled heating element 49 may also be provided. Preferably, heating element 49 spans across the entire bottom of block 46. The application of a current across heating element 49 operates to generate heat which is then radiated upwardly into the various reaction wells 18 when wells 18 are received downwardly into holes 47. Controllably varying the amount of current passing through heating element 49 operates to control the degree of heating provided to the reaction wells.

As can be seen in Fig. 14, block 46 preferably also includes a plurality of interior channels 53 passing therethrough with a plurality of side portals 50 cut therein. Portals 50 permit fluid to flow through block 46. Preferably, this fluid is a cooling fluid which is used to lower the temperature in reaction wells 18 when the wells are received in holes 47 of block 46. It is to be understood that channels 53 may be disposed within block 46 in any number of geometric orientations. For uniform cooling however, channels 53 will preferably be disposed in block 46 in an orientation such that each individual reaction well 18 will be spaced generally proximal an underlying channel 53.

Plugs 51 are preferably formed from the same material as block 46 and can selectively be positioned in channels 53 such that fluid flow path through block 46 can be directed in a preferred path. As shown in Fig. 14, this preferred path can be of a serpentine nature. An advantage of such a serpentine flow is that improved heat exchange will occur between the reaction wells and the cooling fluid, due to the increased time taken for the fluid to pass through block 46, as compared to the instance where plugs 51 are removed. Moreover, fluid tubing connections to block 46 are simplified by plugs 51 installed as shown as fluid need only be

introduced through a single portal 50a and exit at another single portal 50b.

By controlling the temperature, flow path and flow rate of cooling fluid passing through block 46, or by
5 controlling the amount of current passing through heating element 49, the heating and cooling effects on the reaction wells can be controllably balanced permitting a desired temperature to be quickly reached and adjusted as required.

Modification and variation can be made to the
10 disclosed embodiments without departing from the subject of the invention as defined in the following claims. For example, the materials added to the various reaction wells can be either a liquid, gas or a solid such as pellets or powder. Moreover, any temperature of fluid can be used in block 46 to
15 provide temperature control. For example, a heating fluid may be used instead of a cooling fluid, thereby reducing or eliminating the need for heating with heating element 49.

WHAT IS CLAIMED IS:

1 1. A microtitre reaction system, comprising,
2 a support rack having an array of reaction wells
3 disposed therein, each reaction well having an open top end
4 and a closed bottom end;
5 a gas-permeable layer positioned over the support
6 rack, the gas-permeable layer having an array of holes therein
7 with each hole being positioned over the open top end of each
8 of the plurality of reaction wells; and
9 a gasket positioned over the gas-permeable layer.

1 2. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 further comprising:
3 a base plate dimensioned to be positioned under the
4 support rack, the base plate having an array of receiving
5 holes dimensioned to support the bottom ends of the reaction
6 wells in a nested relationship therein.

1 3. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 an outer edge of the gasket contacts an outer edge
4 of the support rack, thereby enclosing the interior volumes of
5 the plurality of reaction wells in a sealed environment.

1 4. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 the gasket is self-sealing.

1 5. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 further comprising:
3 a top cover positioned over the gasket.

1 6. The microtitre reaction system of Claim 5,
2 wherein,
3 the top cover further comprises a plurality of
4 retaining clips extending downwardly to matingly interlock
5 with the support rack.

1 7. The microtitre reaction system of Claim 3,
2 further comprising,

3 a gas entry port fluidly coupled to the gas-
4 permeable layer permitting gas exchange between the gas-
5 permeable layer and an external environment.

1 8. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 further comprising,

3 a temperature heating and cooling block dimensioned
4 to be positioned under the support rack, the block having an
5 array of holes dimensioned to support the bottom ends of the
6 reaction wells in a nested relationship therein.

1 9. The microtitre reaction system of Claim 8,
2 further comprising,

3 a thermocouple controlled heating element.

1 10. The microtitre reaction system of Claim 8,
2 further comprising,

3 a plurality of interior channels passing through the
4 block.

1 11. The microtitre reaction system of Claim 10,
2 wherein,

3 the plurality of interior channels form a serpentine
4 flow path.

1 12. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 further comprising:

3 a plurality of generally funnel shaped reactor caps
4 with each of the reactor caps being received into the open top
5 end of each of the reaction wells.

1 13. The microtitre reaction system of Claim 12,
2 wherein,

3 the reactor cap comprises a sealing plug portion and
4 an open-ended funnel cone portion.

1 14. The microtitre reaction system of Claim 12,
2 wherein,
3 the plurality of reaction caps are held together in
4 an array formation by an interlocking web.

1 15. The microtitre reaction system of Claim 14,
2 wherein,
3 the plurality of reaction caps and the interlocking
4 web are integrally formed from a single piece of material.

1 16. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 the support rack has an array of passages passing
4 therethrough; and
5 each of the reaction wells comprise an individually
6 removable reaction well received into one of the passages of
7 the support rack.

1 17. The microtitre reaction system of Claim 16,
2 wherein,
3 the reaction well is tightly received into the
4 passage, thereby sealing the passage.

1 18. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 the support rack is formed from polypropylene.

1 19. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 the reaction wells are formed from polypropylene.

1 20. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 the reaction wells are formed from glass.

1 21. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,

3 the gas-permeable layer is formed from
4 polypropylene.

1 22. The microtitre reaction system of Claim 1,
2 wherein,
3 the gasket is formed from silicone rubber.

1 23. The microtitre reaction system of Claim 5,
2 wherein,
3 the top cover is formed from anodized aluminum.

1 24. A microtitre reaction system, comprising,
2 a support rack having an array of passages passing
3 therethrough;

4 an array of individually removable reaction wells
5 disposed in the passages, each reaction well having an open
6 top end and a closed bottom end;

7 a plurality of generally funnel shaped reactor caps
8 with each of the reactor caps being received into the open top
9 end of each of the reaction wells;

10 a gas-permeable layer positioned over the support
11 rack, the gas-permeable layer having an array of holes therein
12 with each hole being positioned over the open top end of each
13 of the plurality of reaction wells;

14 a self-sealing gasket positioned over the gas-
15 permeable layer, an outer edge of the gasket contacting an
16 outer edge of the support rack, thereby enclosing the interior
17 volumes of the plurality of reaction wells in a sealed
18 environment;

19 a top cover positioned over the gasket; and
20 a plurality of retaining clips extending downwardly
21 to matingly interlock with the support rack.

1/14

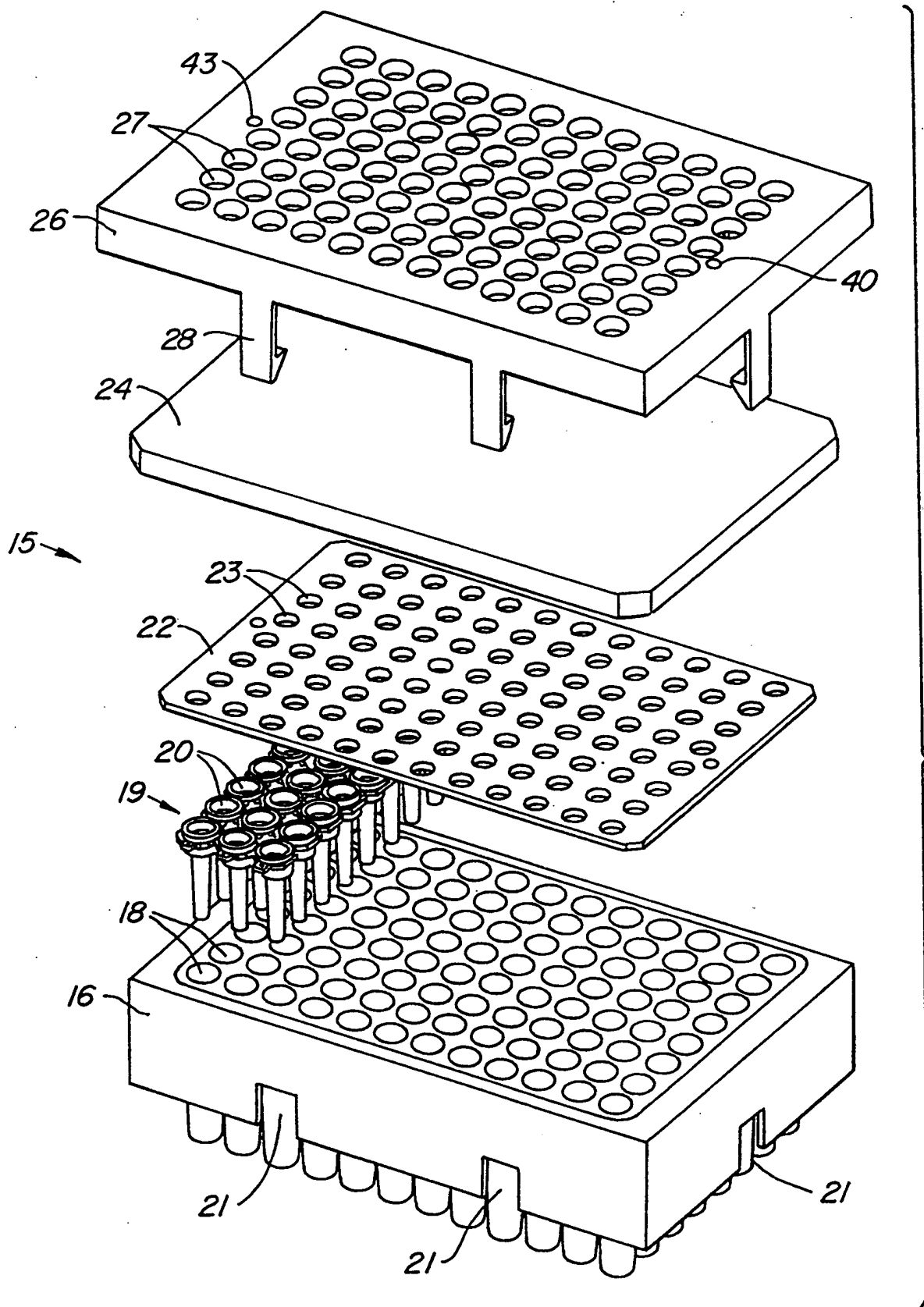


FIG. 1A.

2/14

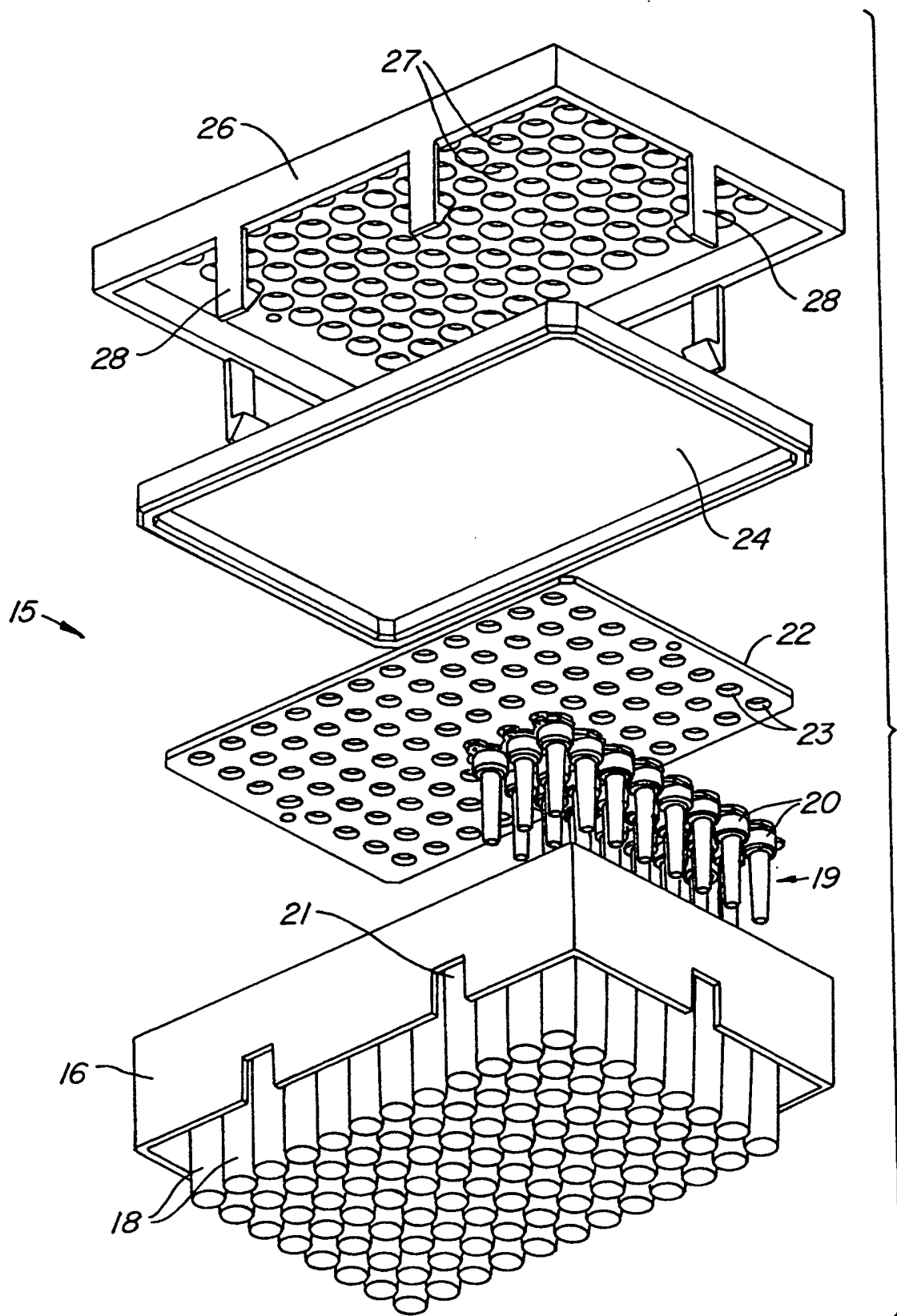


FIG. 1B.

3/14

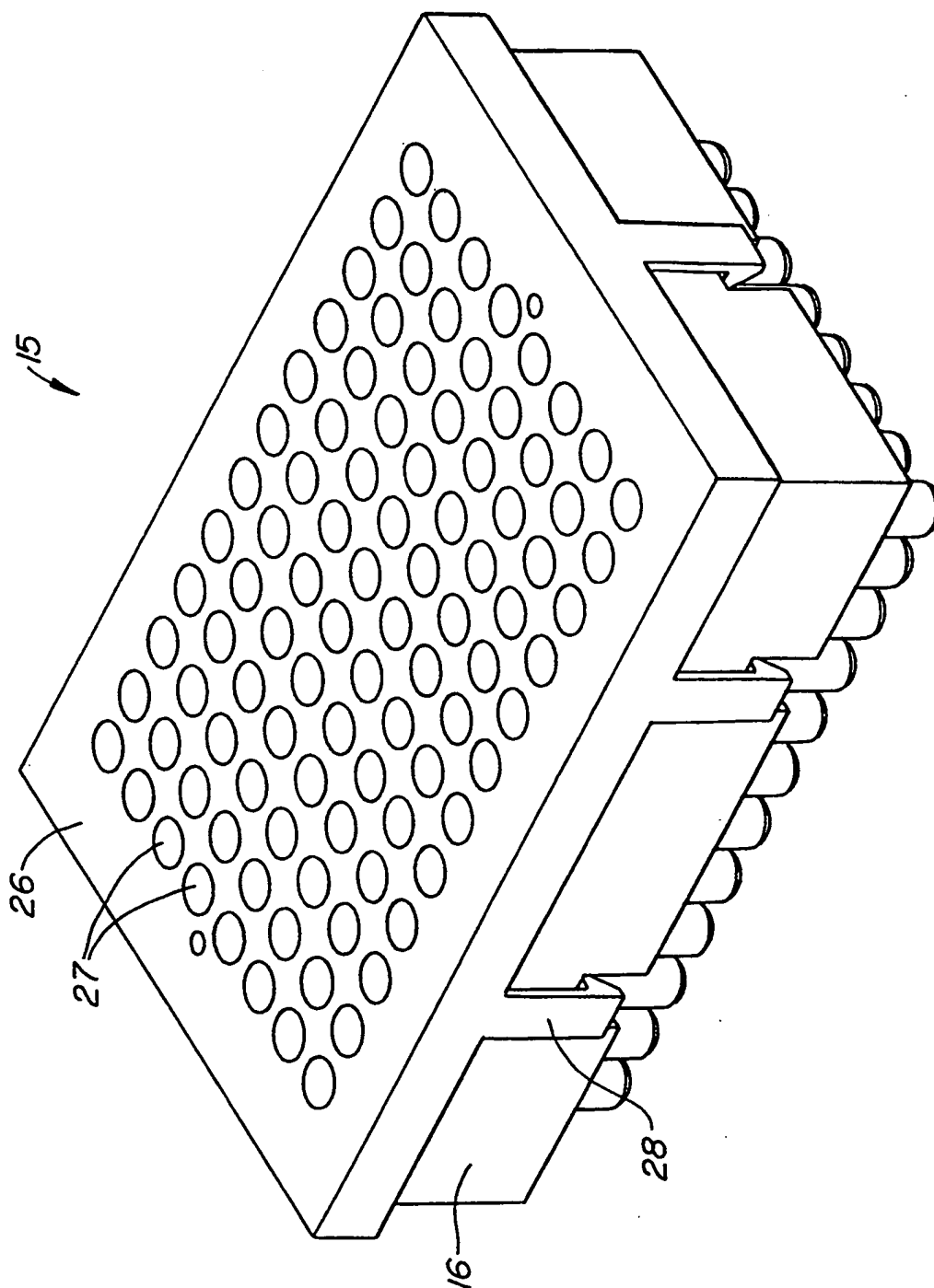
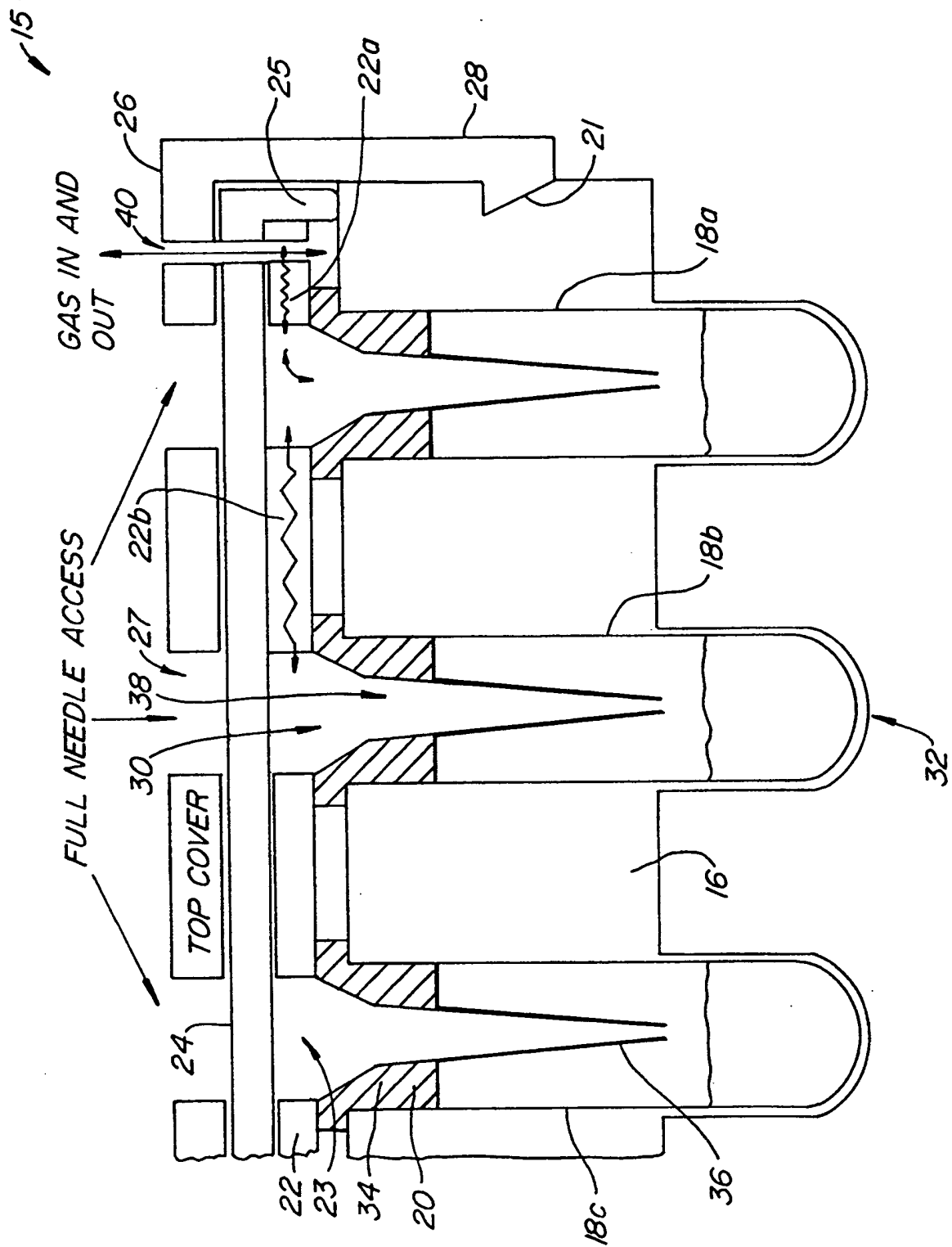


FIG. 2.

4/14



5/14

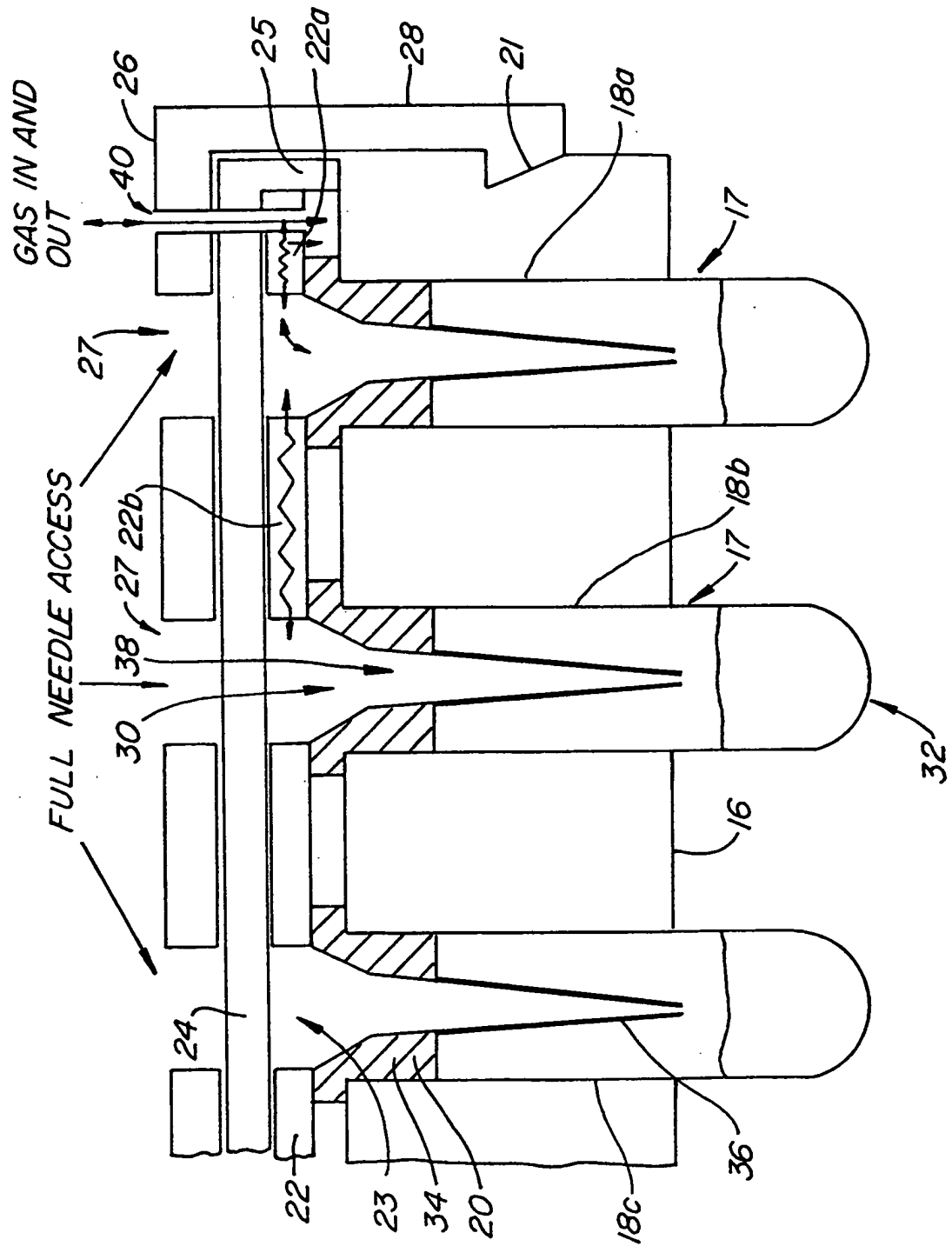


FIG. 3B.

6/14

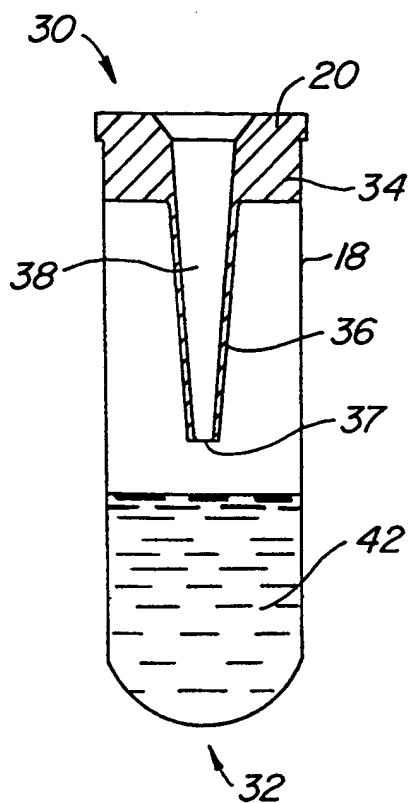


FIG. 4.

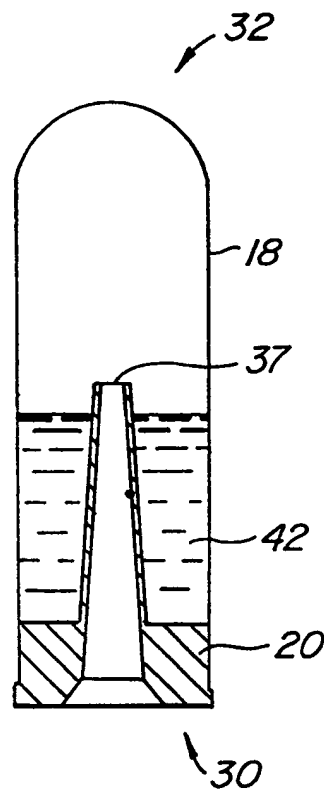


FIG. 5.

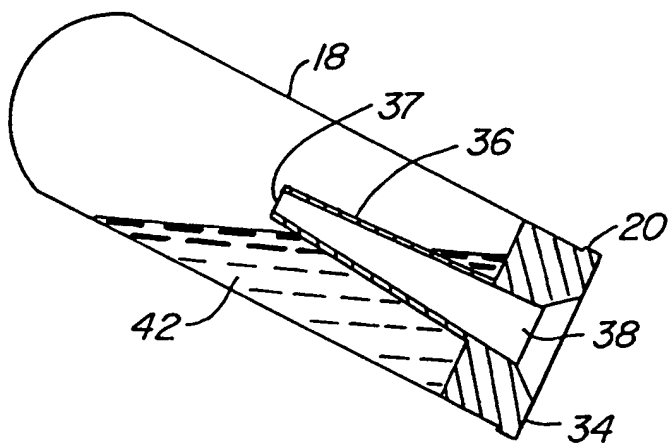


FIG. 6.

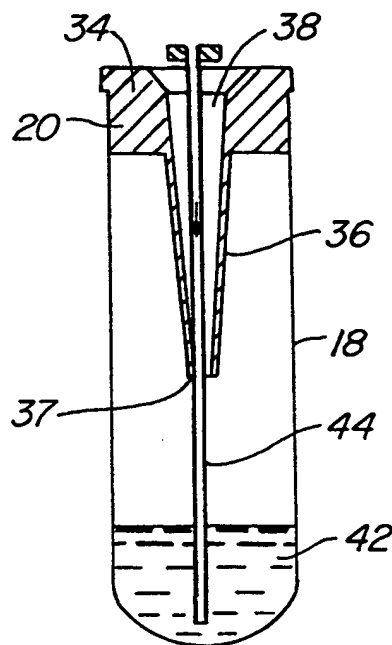


FIG. 7.

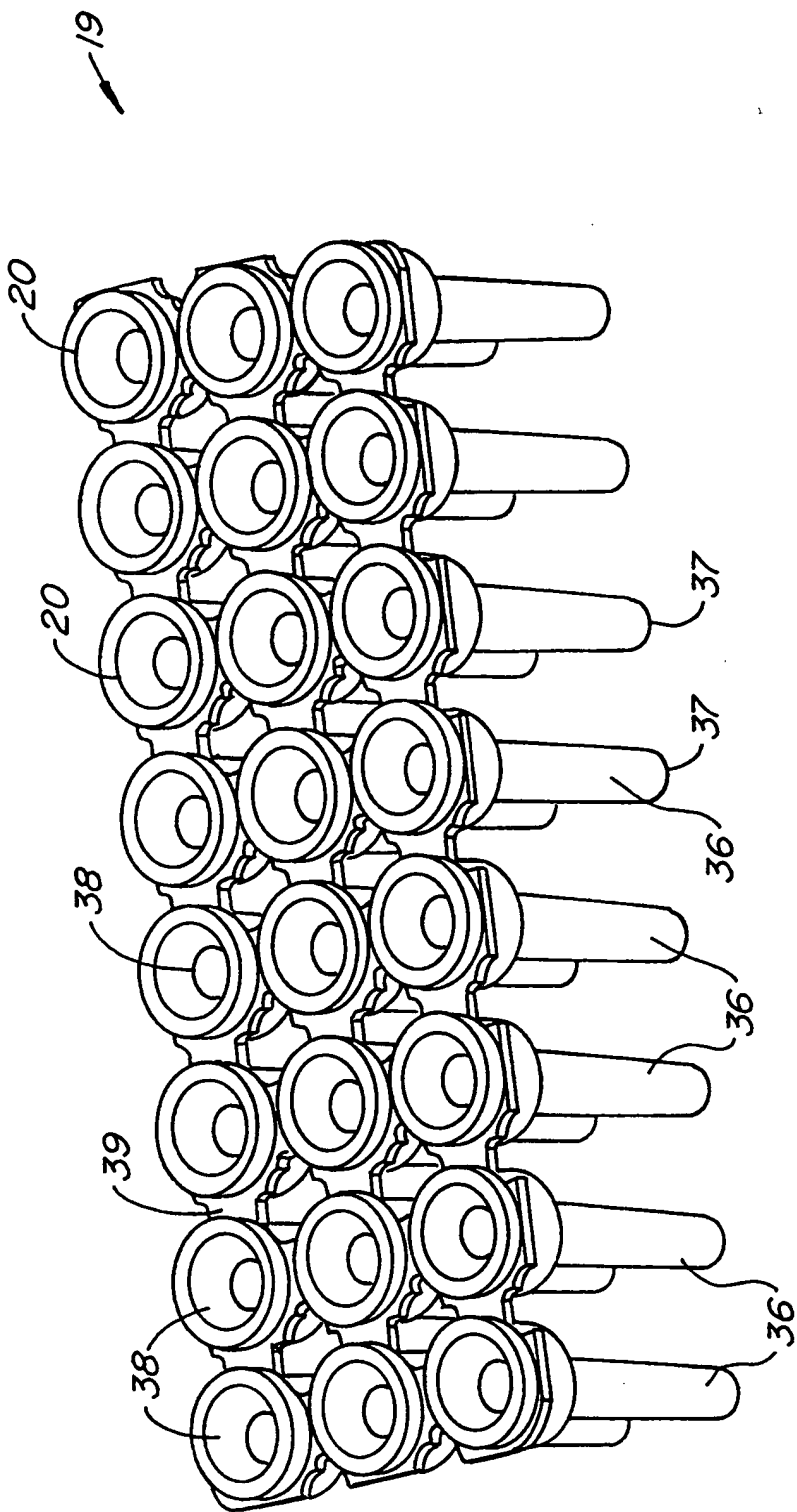


FIG. 8.

8/14

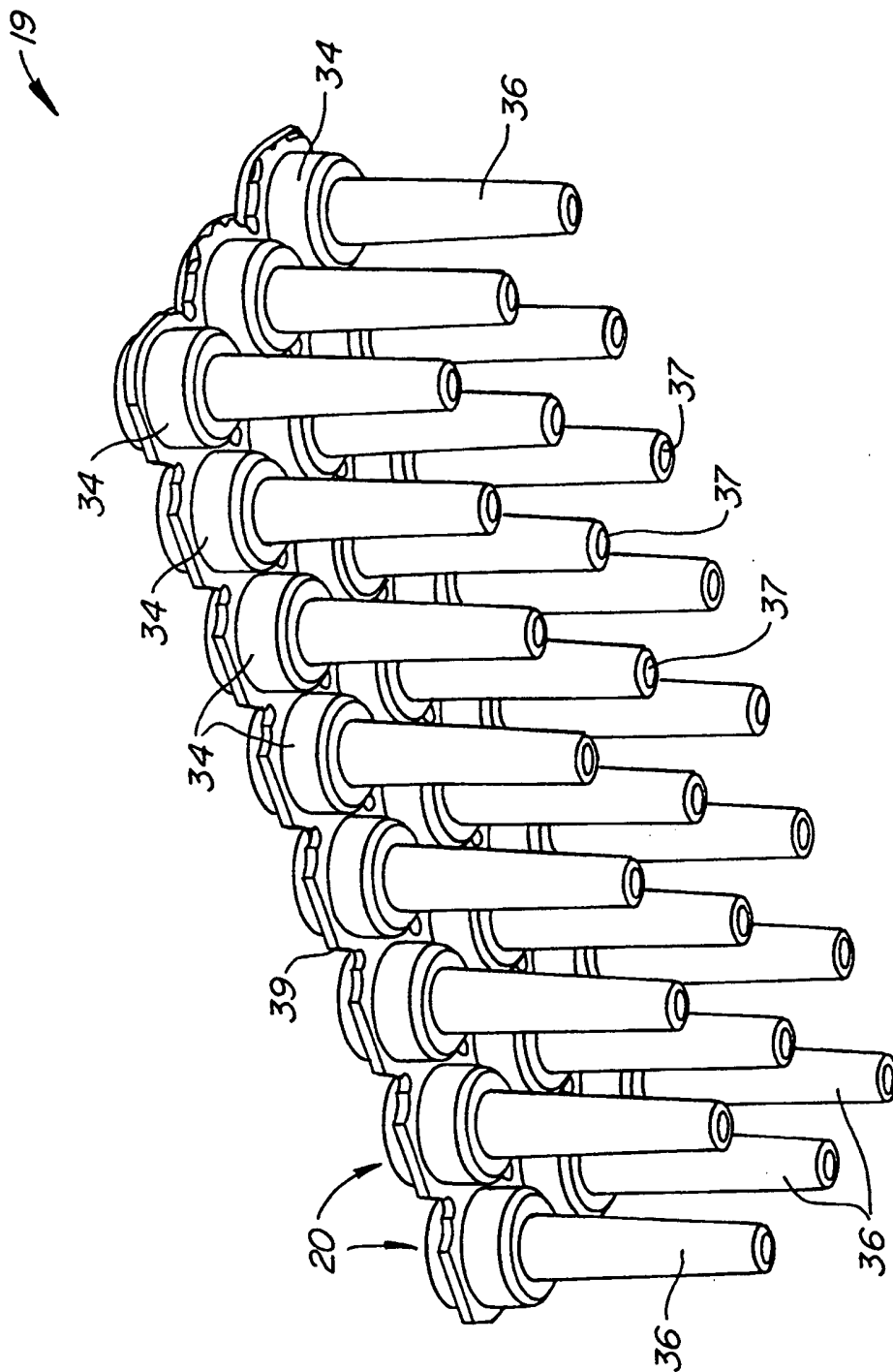


FIG. 9.

9/14

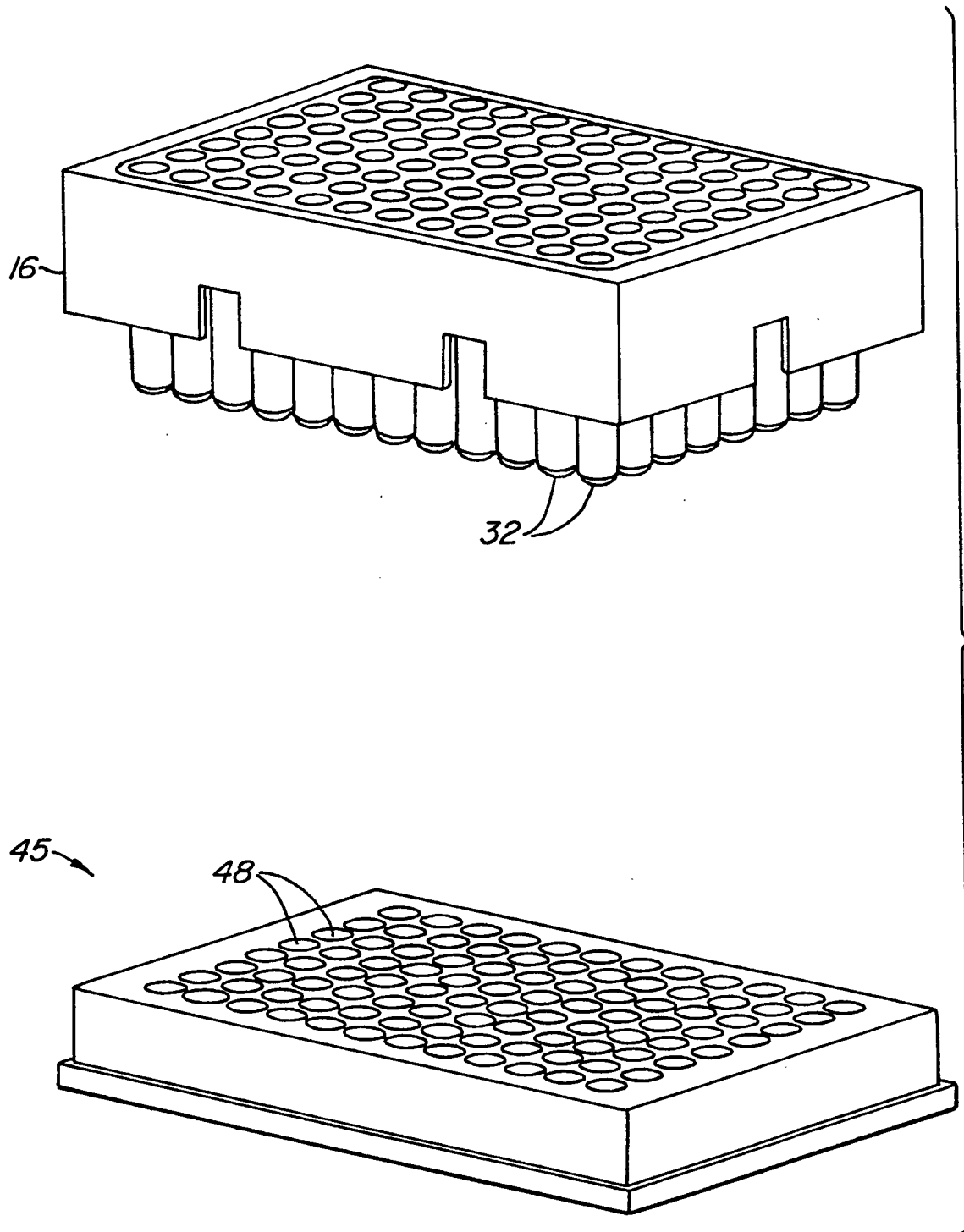


FIG. 10.

10/14

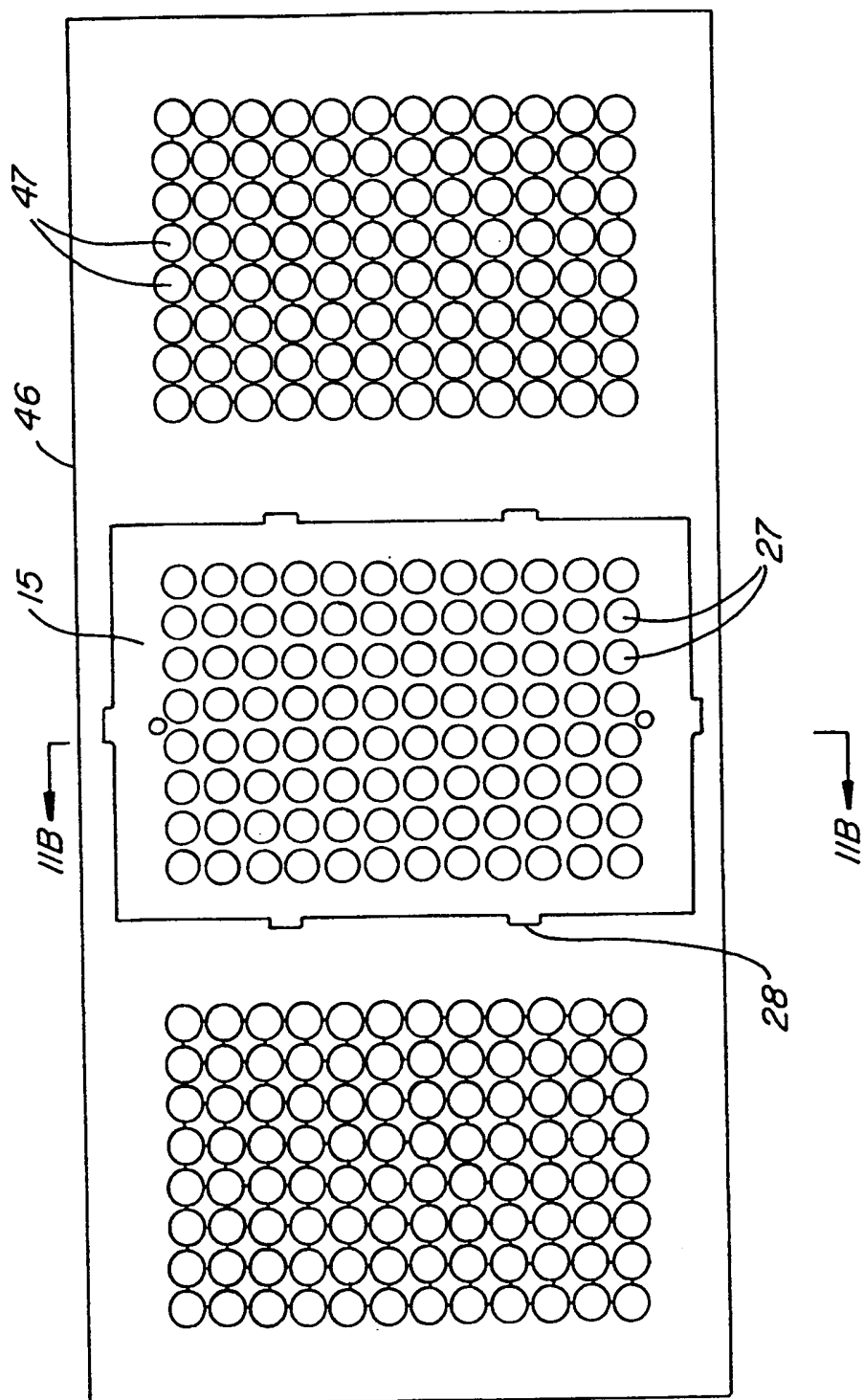


FIG. 11A.

11/14

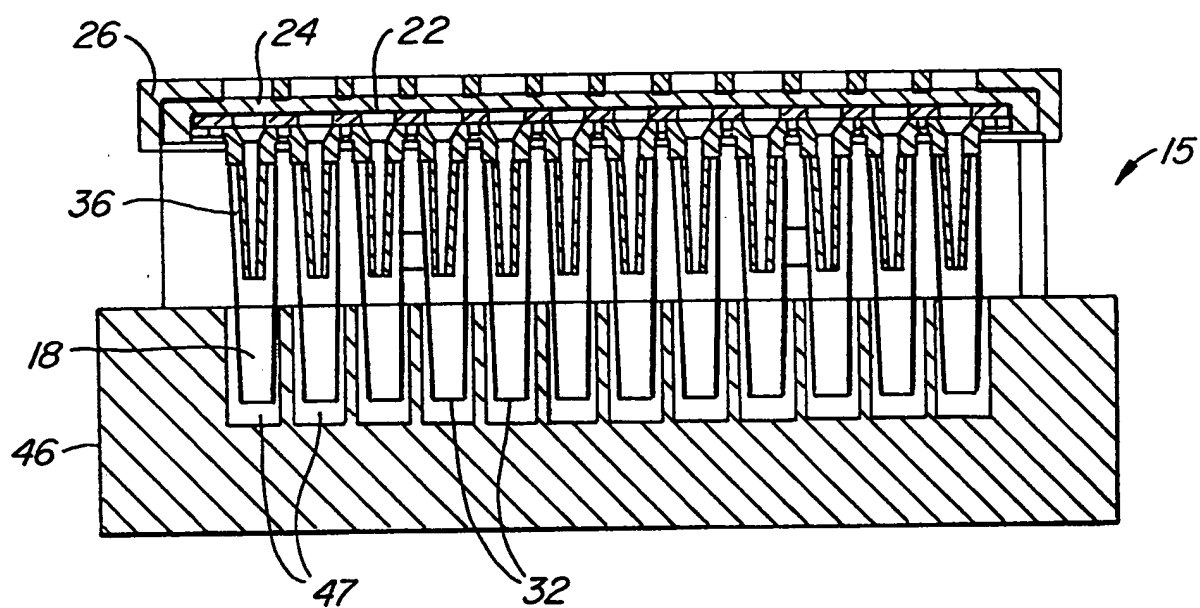
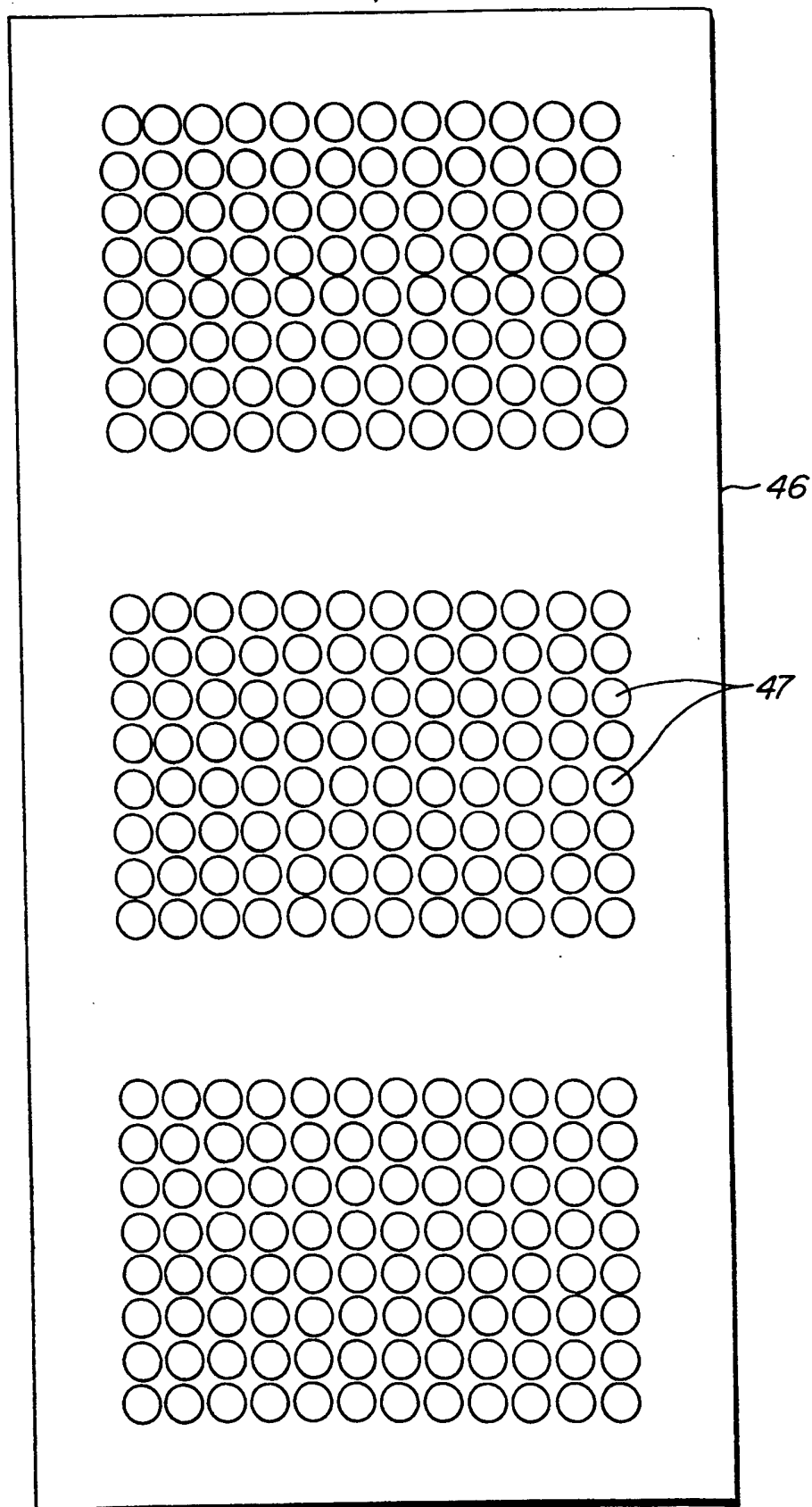


FIG. 11B.

12/14

13

BEST AVAILABLE COPY



13

FIG. 12.

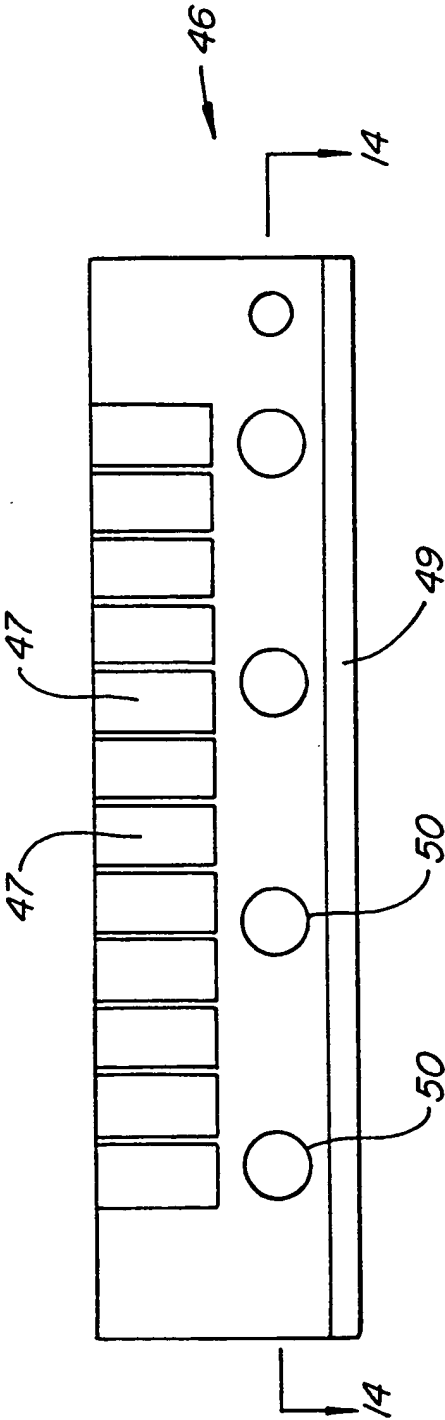


FIG. 13.

14/14

BEST AVAILABLE COPY

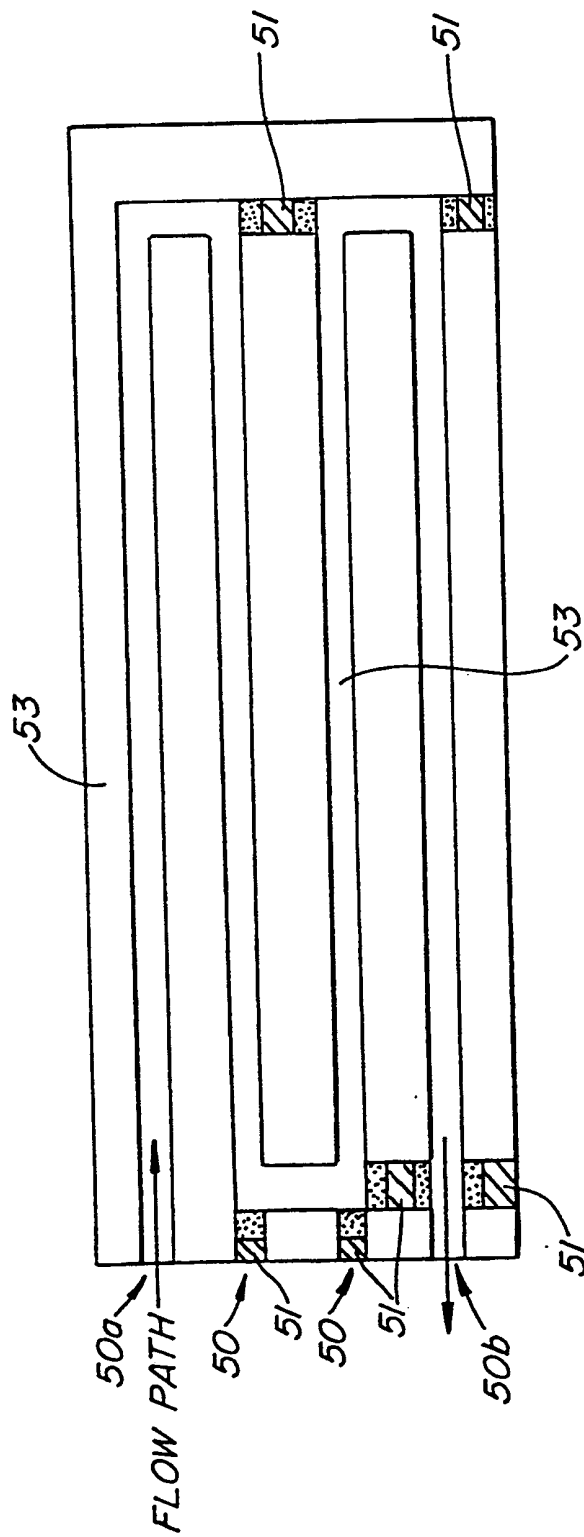


FIG. 14.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/00 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01L B01J C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 27196 A (SANADI ASHOK R) 12 October 1995 (1995-10-12) abstract; figures 1,6 page 2, line 28 -page 3, line 13 page 4, line 1 -page 4, line 5 page 4, line 22 -page 5, line 9 page 5, line 18 -page 5, line 26 page 18, line 10 -page 19, line 23 page 13, line 25 -page 13, line 28 ---	1-7, 16-24
A	WO 97 09353 A (PATHOGENESIS CORP ;BAKER WILLIAM R (US); HARNESS JAMES R (US); TOW) 13 March 1997 (1997-03-13) abstract; figures 1-3 page 3, line 11 -page 3, line 25 page 7, line 12 -page 10, line 3 --- -/--	1-11, 16-24



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1999

Date of mailing of the international search report

14/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 99 20394 A (TEXPERTS INC) 29 April 1999 (1999-04-29) abstract; figures 1-9 page 9, line 27 -page 12, line 11 -----	1, 12-15, 24
A	US 5 297 599 A (BUCHELI RUDOLF) 29 March 1994 (1994-03-29) abstract; figure 1 column 4, line 20 -column 4, line 35 -----	12

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 99/15694

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9527196	A	12-10-1995	AU 2122395 A US 5741463 A	23-10-1995 21-04-1998
WO 9709353	A	13-03-1997	AU 6916396 A CA 2231170 A EP 0848721 A JP 11502720 T US 5716584 A	27-03-1997 13-03-1997 24-06-1998 09-03-1999 10-02-1998
WO 9920394	A	29-04-1999	AU 9575398 A	10-05-1999
US 5297599	A	29-03-1994	AU 1293392 A CA 2062238 A,C DE 59207914 D EP 0504697 A ES 2097228 T JP 2519370 B JP 5099931 A SG 46491 A	15-10-1992 20-09-1992 06-03-1997 23-09-1992 01-04-1997 31-07-1996 23-04-1993 20-02-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)